

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 864 079**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/549</b>	(2006.01)	<b>A61P 5/26</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4725</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/472</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/451</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/402</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/397</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/277</b>	(2006.01)		
<b>A61K 45/06</b>	(2006.01)		
<b>A61P 5/28</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.05.2015 PCT/IB2015/053658**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2015 WO15181676**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2015 E 15730277 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2021 EP 3148587**

54 Título: **Derivados de carbonitrilo como moduladores selectivos del receptor de andrógenos**

30 Prioridad:

**30.05.2014 US 201462004979 P**  
**20.04.2015 US 201562149881 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**13.10.2021**

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**CHEKLER, EUGENE LVOVICH PIATNITSKI;**  
**GILBERT, ADAM MATTHEW;**  
**UNWALLA, RAYOMAND JAL;**  
**VERHOEST, PATRICK ROBERT y**  
**ANDERSON, JAMES THOMAS**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 864 079 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de carbonitrilo como moduladores selectivos del receptor de andrógenos

5 **Campo de la invención**

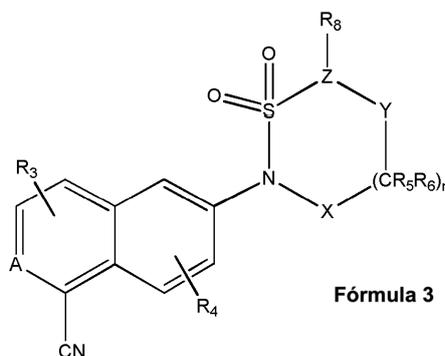
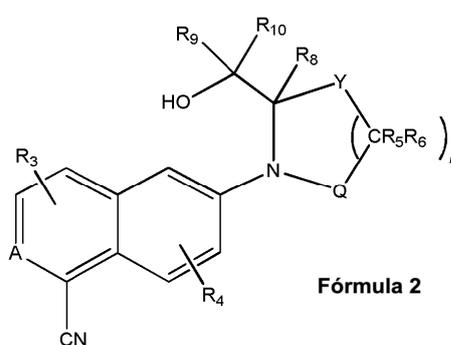
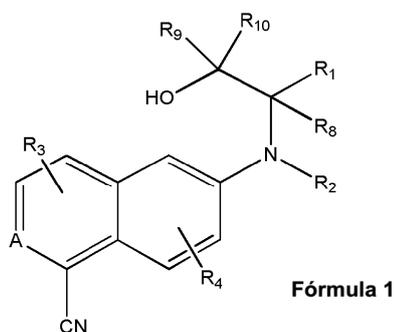
La presente invención se refiere a moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en el tratamiento y/o prevención de ciertas enfermedades o trastornos que están relacionados con la modulación del receptor de andrógenos. También se divulga una combinación de nuevos compuestos heterocíclicos, o sales farmacéuticamente activas de los mismos, que son eficaces como moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM) con uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales, o sales farmacéuticamente activas de los mismos. Además, la presente invención se refiere a composiciones que comprenden la combinación de agentes activos y al uso de estas combinaciones de ingredientes activos para tratar enfermedades o trastornos relacionados con la modulación del receptor de andrógenos. También se divulga una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, sus composiciones y los procesos para la preparación del mismo. La invención también se refiere a una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo para el tratamiento de enfermedades y trastornos que están relacionados con la modulación del receptor de andrógenos.

20 **Antecedentes de la invención**

El receptor de andrógenos ("AR") es una proteína reguladora transcripcional activada por ligando que media la inducción del desarrollo sexual masculino y funciona a través de su actividad con andrógenos endógenos. Los esteroides androgénicos desempeñan un papel importante en muchos procesos fisiológicos, incluido el desarrollo y mantenimiento de las características sexuales masculinas, tales como la masa muscular y ósea, el crecimiento de la próstata, la espermatogénesis y el patrón de pelo masculino. Los andrógenos esteroides endógenos incluyen testosterona y dihidrotestosterona ("DHT"). Los ligandos esteroideos que se unen al AR y actúan como andrógenos (por ejemplo, enantato de testosterona) o como antiandrógenos (por ejemplo, acetato de ciproterona) se conocen desde hace muchos años y se utilizan clínicamente.

Los derivados de 1-naftilo no esteroideos que son moduladores de los receptores de andrógenos se divulgan en la publicación de la solicitud de patente número WO2004/110978A2.

Nuevos compuestos de las siguientes fórmulas:



40 y procedimientos para su elaboración, se divulgan en la solicitud internacional de patente en trámite con la presente, PC/IB2013/060381 presentada el 25 de noviembre de 2013, y publicada como WO 2014/087298 el 12 de junio de 2014, cedida al cesionario de la presente invención, y un forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-

tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo se divulga en la publicación de la solicitud de patente número WO2015/173684A1. Se conoce que estos compuestos son moduladores activos del receptor de andrógenos (SARM) y, como tales, útiles para tratar y/o prevenir una variedad de afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo, afecciones asociadas con la disminución de andrógenos, tales como, entre otras, anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de músculo después de cirugía; atrofia muscular; enfermedad neurodegenerativa; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; y atrofia muscular.

5  
10 Existe una necesidad continua de proporcionar nuevas terapias para tratar y/o prevenir una variedad de afecciones relacionadas con las hormonas.

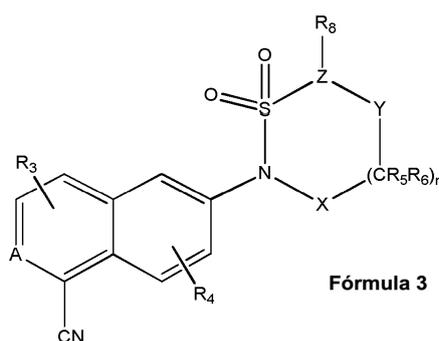
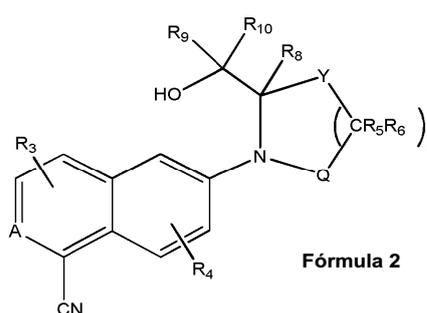
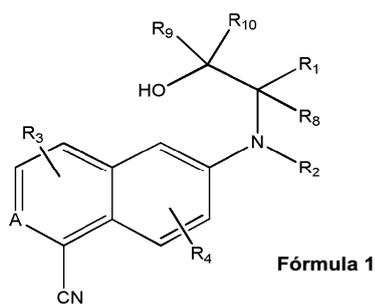
15 Existe una necesidad continua de proporcionar terapias mejoradas útiles para tratar y/o prevenir una variedad de afecciones relacionadas con hormonas, por ejemplo, afecciones asociadas con la disminución de andrógenos, tales como, entre otras, anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; y pérdida de masa muscular. Las terapias de combinación como se proporcionan en el presente documento, las composiciones de las mismas y los procedimientos de tratamiento asociados pueden proporcionar un régimen terapéutico que proporcione una mayor eficacia y/o una tolerabilidad mejorada al uso de cualquiera agente solo.

25 La identificación de nuevas formas sólidas de un ingrediente activo farmacéutico conocido proporciona un medio para optimizar las características fisicoquímicas, de estabilidad, capacidad de fabricación y/o biodesempeño del ingrediente farmacéutico activo sin modificar su estructura química. Con base en una estructura química, no se puede predecir con ningún grado de certeza si un compuesto cristalizará, bajo qué condiciones cristalizará o la estructura en estado sólido de cualquiera de esas formas cristalinas. La forma sólida específica elegida para el desarrollo de fármacos puede tener una influencia dramática en las propiedades del producto farmacéutico. La selección de una forma sólida adecuada está determinada parcialmente por el rendimiento, la velocidad y la cantidad de la estructura cristalina. Además, la higroscopicidad, la estabilidad, la solubilidad y el perfil del proceso de la forma sólida, como la compresibilidad, el flujo del polvo y la densidad, son consideraciones importantes.

35 Como tal, existe la necesidad de identificar formas sólidas de compuestos conocidos por ser moduladores activos del receptor de andrógenos, incluyendo 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, que exhiben propiedades fisicoquímicas, de estabilidad, de fabricación y/o de biodesempeño aceptables.

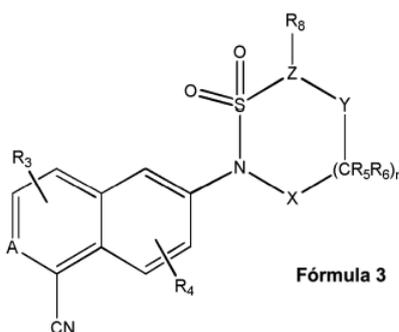
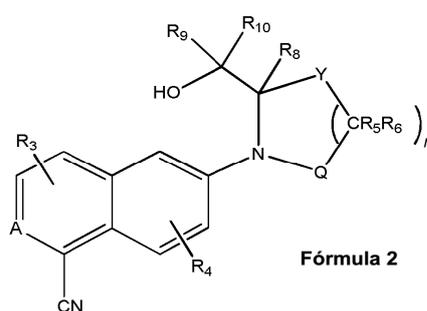
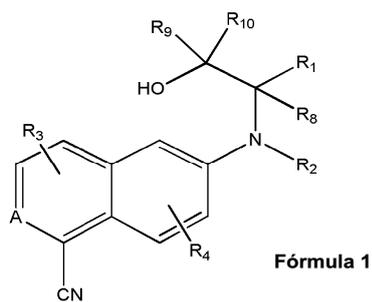
### Sumario de la invención

40 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3,



en el que A es N o -CR<sub>0</sub>--, en el que R<sub>0</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, arilo, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo; o alquilheteroarilo; X e Y son independientemente -CH<sub>2</sub>--, -CHR<sub>a</sub>-- o -CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>--, en los que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; o, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> juntos forman una cadena que comprende --(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>--, -(CHR<sub>c</sub>)<sub>j</sub>--, o -(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>j</sub>--, en los que R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en el que j es 2; 3, 4 o 5; Z es -CR<sub>e</sub>--, o -N--, en el que R<sub>e</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquilamino-carbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquiloxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, o, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquilamino-carbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, o alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman una cadena que comprende -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>--, --(CHR<sub>7</sub>)<sub>k</sub>--, o -(CR<sub>7a</sub>R<sub>7b</sub>)<sub>k</sub>--, en los que R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub> y R<sub>7b</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en el que k es 2; 3, 4 o 5; R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, arilo sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; o alquilheteroarilo; o, R<sub>1</sub> y R<sub>8</sub> juntos forman una cadena que comprende --(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>--, --(CHR<sub>f</sub>)<sub>m</sub>--, o -(CR<sub>f</sub>R<sub>9</sub>)<sub>m</sub>--, en los que R<sub>f</sub> y R<sub>9</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en el que m es 2; 3, 4 o 5; R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> juntos forman una cadena que comprende --(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>--, --(CHR<sub>h</sub>)<sub>p</sub>--, o -(CR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>)<sub>p</sub>--, en los que R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que p 2; 3, 4 o 5; Q es --CO-- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>--, -(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>--, o -(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>--, en los que R<sub>s</sub> y R<sub>t</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que q es 0, 1, 2 o 3; y, en los que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en hiperplasia prostática benigna; cáncer; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatoagénica; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; trastorno de origen ambiental; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética.

También se divulga una combinación de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3:



- en el que A es N o  $-\text{CR}_0-$ , en el que  $\text{R}_0$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; X e Y son independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHR}_a-$  o  $-\text{CR}_a\text{R}_b-$ , en los que  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; o,  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_f-$ ,  $-(\text{CHR}_c)_f-$ , o  $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_f-$ , en los que  $\text{R}_c$  y  $\text{R}_d$  son independientemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en el que j es 2, 3, 4 o 5; Z es  $-\text{CR}_e-$ , o  $-\text{N}-$ , en el que  $\text{R}_e$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada;  $\text{R}_1$  es hidrógeno, alquilo, arilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, alcoxicarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, alquilamino-carbonilamino  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, alquiloxicarbonilamino  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, alquilcarbonilamino  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada o alquilaminocarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada;  $\text{R}_2$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada;  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo, alcoxicarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, alquilamino-carbonilamino  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada o alquilaminocarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada;  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_k-$ ,  $-(\text{CHR}_7)_k-$ , o  $-(\text{CR}_{7a}\text{R}_{7b})_k-$ , en los que  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_{7a}$  y  $\text{R}_{7b}$  son independientemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en los que k es 2, 3, 4 o 5;  $\text{R}_8$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, arilo sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; o alquilheteroarilo; o,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_8$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CHR}_f)_m-$ , o  $-(\text{CR}_f\text{R}_g)_m-$ , en los que  $\text{R}_f$  y  $\text{R}_g$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en los que m es 2, 3, 4 o 5;  $\text{R}_9$  y  $\text{R}_{10}$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o,  $\text{R}_9$  y  $\text{R}_{10}$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_p-$ ,  $-(\text{CHR}_h)_p-$ , o  $-(\text{CR}_h\text{R}_i)_p-$ , en los que  $\text{R}_h$  y  $\text{R}_i$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en los que p es 2, 3, 4 o 5; Q es  $-\text{CO}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q-$ ,  $-(\text{CHR}_s)_q-$ , o  $-(\text{CR}_s\text{R}_t)_q-$ , en los que  $\text{R}_s$  y  $\text{R}_t$  son independientemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo; en los que q es 0, 1, 2 o 3; y, en los que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos con un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 35 También se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 40 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 como se define en este documento, o una sal farmacéutica del mismo, y un segundo agente farmacéuticamente activo, tratando de ese modo dicha enfermedad o condición.
- 60 También se divulga una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo.
- También se divulga una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo y un vehículo o excipiente farmacéutico.
- También se divulga un procedimiento para modular la actividad de un receptor de andrógenos en un sujeto que lo necesita, que comprende poner en contacto dicho receptor de andrógenos con una cantidad eficaz de una forma

cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, modulando así la actividad de dicho receptor de andrógenos.

5 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona entre anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipogonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedad neurodegenerativa; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y atrofia muscular que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, tratando de ese modo dicha enfermedad o afección.

15 En un aspecto adicional, esta invención se refiere a una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en hiperplasia prostática benigna; cáncer; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; trastorno de origen ambiental; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética.

25 También se divulga un proceso para preparar una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo.

En particular, se ha demostrado que la forma cristalina divulgada en el presente documento tiene propiedades fisicoquímicas, de estabilidad, capacidad de fabricación y/o biodesempeño adecuados que la hacen útil para un desarrollo adicional.

### 30 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un patrón de difracción en polvo de rayos X PXRD característico de una base libre cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (Forma (1)). (Eje vertical: - intensidad (recuentos); eje horizontal: 2-theta (grados)).

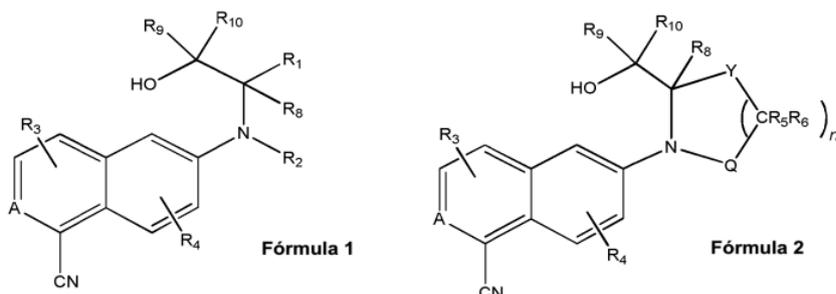
35 La Figura 2 es un espectro Raman característico de la base libre cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (Forma (1)). (Eje vertical: intensidad (recuentos), eje horizontal: desplazamiento Raman (cm<sup>-1</sup>)).

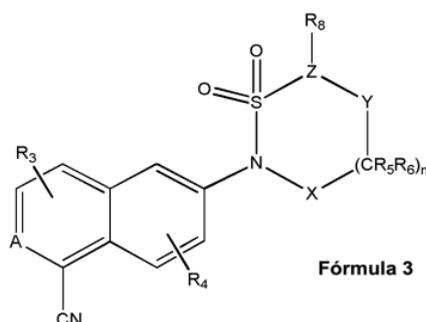
40 La Figura 3 es un espectro de RMN de estado sólido característico de la base libre cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (Forma (1)). (Eje horizontal: desplazamiento de pico (ppm)).

45 La Figura 4 es un difractograma de DSC característico de la base libre cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (Forma (1)). (Eje vertical: flujo de calor (W/g), eje horizontal: temperatura (°C)).

### Descripción detallada de la invención

50 La presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3,





en el que A es N o -CR<sub>0</sub>--, en el que R<sub>0</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo; o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; X e Y son  
 5 independientemente -CH<sub>2</sub>--, -CHR<sub>a</sub>-- o -CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>--, en los que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; o, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> juntos forman una cadena que comprende --(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>--, -(CHR<sub>c</sub>)<sub>j</sub>--, o -(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>j</sub>--, en los que R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que j es 2, 3, 4 o 5; Z es -CR<sub>e</sub>--, o -N--, en el que R<sub>e</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquilamino-carbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquiloxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquilcarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, o, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquilamino-carbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, o alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman una cadena que comprende -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>--, -(CHR<sub>7</sub>)<sub>k</sub>--, o -(CR<sub>7a</sub>R<sub>7b</sub>)<sub>k</sub>--, en los que R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub> y R<sub>7b</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que k es 2, 3, 4 o 5; R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, arilo sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada o alquilheteroarilo; o, R<sub>1</sub> y R<sub>8</sub> juntos forman una cadena que comprende --(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>--, -(CHR<sub>f</sub>)<sub>m</sub>--, o -(CR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>)<sub>m</sub>--, en los que R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que m es 2, 3, 4 o 5; R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> juntos forman una cadena que comprende --(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>--, -(CHR<sub>h</sub>)<sub>p</sub>--, o -(CR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>)<sub>p</sub>--, en los que R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que p es 2, 3, 4 o 5; Q es --CO-- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>--, -(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>--, o -(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>--, en los que R<sub>s</sub> y R<sub>t</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que q es 0, 1, 2 o 3; y, en los que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; para su uso en el  
 10 tratamiento y/o prevención de un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en hiperplasia prostática benigna; cáncer; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; trastorno de origen ambiental; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética.

Los compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 y Fórmula 3 se describen a continuación con más detalle, incluidas las realizaciones preferidas de los mismos. A menos que se especifique lo contrario, las definiciones, descripciones y realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 y Fórmula 3 establecidas a continuación, deben considerarse igualmente útiles y aplicables a todas las realizaciones establecidas en este documento que comprenden compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 y/o Fórmula 3.

En una realización, el compuesto de Fórmula 1 es tal que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son ambos hidrógeno.

En una realización particular, el compuesto de Fórmula 1 es tal que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son independientemente metilo, etilo o propilo.

En otra realización, el compuesto de Fórmula 2 es tal que Q es  $-(CH_2)_q--$ ,  $-(CHR_s)_q--$ , o  $-(CR_sR_t)_q--$ , en los que  $R_s$  y  $R_t$  son independientemente alquilo  $C_1$ - $C_6$  de cadena lineal o ramificada; y q es 1 o 2. En otra realización más del compuesto que tiene la Fórmula 2, Q es  $-CO--$ .

- 5 En una realización particular, el compuesto de Fórmula 3 es tal que X e Y son independientemente  $-CH_2--$ ,  $-CHR_a--$  o  $-CR_aR_b--$ , en los que  $R_a$  y  $R_b$  son independientemente son alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquiheteroarilo  $C_1$ - $C_6$  de cadena lineal o ramificada. En otra realización, el compuesto de Fórmula 3 es tal que, X e Y son independientemente  $-CH_2--$ ,  $-CHR_a--$  o  $-CR_aR_b--$ , en los que  $R_a$  y  $R_b$  son independientemente metilo o etilo.
- 10 En ciertas realizaciones específicas, el compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 se selecciona del grupo que consiste en:

- 15 6-[(3S)-3-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(3S)-3-etil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo  
6-[(3R)-1,1-dióxido-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(3R)-1,1-dióxido-3-(2-feniletil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[1-metil-(3S)-3-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(3R)-1,1-dióxido-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
20 6-[(3S)-3-(4-clorofenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(3S)-3-metil-1,1-dióxido-1,2-tiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(3S)-3-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]naftalen-1-carbonitrilo;  
6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(4S)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(3R)-1,1-dióxido-3-(3-fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
25 6-(4,4-dimetil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-(6,6-dióxido-6-tia-5,7-diazaespiro [2.5] oct-5-il)isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(4R)-4-(3-metilbencil)-1,1-dióxido-12,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(4R)-6-etil-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-(5-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il) isoquinolin-1-carbonitrilo;  
30 6-[(4S)-4-(4-metilfenil)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(4R)-4-(4-metilfenil)-1,1-dióxido-12,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(4S)-4-(3-metilfenil)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(4S)-4-etil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo; y,  
35 6-(1,1-dióxido-4-propil-1,2,6-tiadiazinan-2-il)isoquinolin-1-carbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En ciertas realizaciones específicas, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 40 6-[[2(R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-il]amino]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(2R)-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]azetidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(2S)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]azetidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[metil[[2(R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-il]amino]isoquinolin-1-carbonitrilo];  
6-[metil[[2(R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-il]amino]isoquinolin-1-carbonitrilo];  
6-[(2R)-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]piperidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
45 6-[(2R)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]piperidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(2R,5R)-2-metil-5-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(2R,5R)-2-[(1R)-1-hidroxi-2-il]-5-metilpirrolidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(5R)-2-oxo-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(5S)-2-oxo-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
50 6-[(2R)-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(2R)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(2S)-2-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(2S)-2-[(1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(2S,5S)-2-metil-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
55 6-[(2R,5R)-2-[(1S)-1-hidroxi-2-il]-5-metilpirrolidina-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo;  
6-[(2R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-il]amino]-1-naftonitrilo;  
6-[(R)-2-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]azetidina-1-il]-1-naftonitrilo;  
6-[(S)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]azetidina-1-il]-1-naftonitrilo  
6-(metil [(2R,3R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-il]amino)-1-naftonitrilo;  
60 6-(metil [(2R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-2-il]amino)-1-naftonitrilo;  
6-[(R)-2-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]piperidina-1-il]-1-naftonitrilo;  
6-[(R)-2-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]piperidina-1-il]-1-naftonitrilo;  
6-[(2R,5R)-2-metil-5-[(R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]-1-naftonitrilo;  
6-[(2R,5R)-2-[(R)-1-hidroxi-2-il]-5-metilpirrolidina-1-il]-1-naftonitrilo;  
65 6-[(R)-2-oxo-5-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]-1-naftonitrilo;  
6-[(S)-2-oxo-5-[(S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-2-il]pirrolidina-1-il]-1-naftonitrilo;

6-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-1-naftonitrilo;  
 6-((R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-1-naftonitrilo;  
 6-((S)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-1-naftonitrilo;  
 6-((S)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-1-naftonitrilo;  
 5 6-((2S,5S)-2-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)-1-naftonitrilo; y,  
 6-((2R,5R)-2-((S)-1-hidroxietil)-5-metilpirrolidin-1-il)-1-naftonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las realizaciones particularmente preferidas incluyen aquellas en las que el compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o  
 10 Fórmula 3 se selecciona del grupo que consiste en 6-[(3R)-3-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, 6-[(3S)-3-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, 6-[(4S)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo y 6-(metil-((2R,3R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutan-2-il)amino)-1-naftonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En una realización más particularmente preferida, el compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 es 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo.

20 El término "alquilo", solo o en combinación, significa un grupo hidrocarburo saturado acíclico de fórmula  $C_nH_{2n+1}$  que puede ser lineal o ramificado. Los ejemplos de tales grupos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo y hexilo. A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono. El contenido de átomos de carbono de alquilo y varias otras fracciones que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa un número inferior y superior de átomos de carbono en la fracción, es decir, el prefijo  $C_i-C_j$  indica una fracción del número entero "i" al número entero "j" de átomos de carbono, inclusive. Por lo tanto, por ejemplo, alquilo  $C_1-C_6$  se refiere a alquilo de uno a seis átomos de carbono, inclusive.

30 El término "hidroxilo", como se usa en este documento, significa un radical OH. El término "heterocíclico" se refiere a un heterociclo saturado o parcialmente saturado (es decir, no aromático) que puede estar unido mediante un átomo de nitrógeno al anillo (cuando el heterociclo está unido a un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). Igualmente, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar ubicado en un átomo de nitrógeno del anillo (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono) o un átomo de carbono del anillo (en todos los casos). Los ejemplos específicos incluyen oxirano, aziridino, oxetano, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidino, tetrahidropirano, piperidino, 1,4-dioxano, morfolino, piperazino, azepano, oxepano, oxazepano y diazepino.

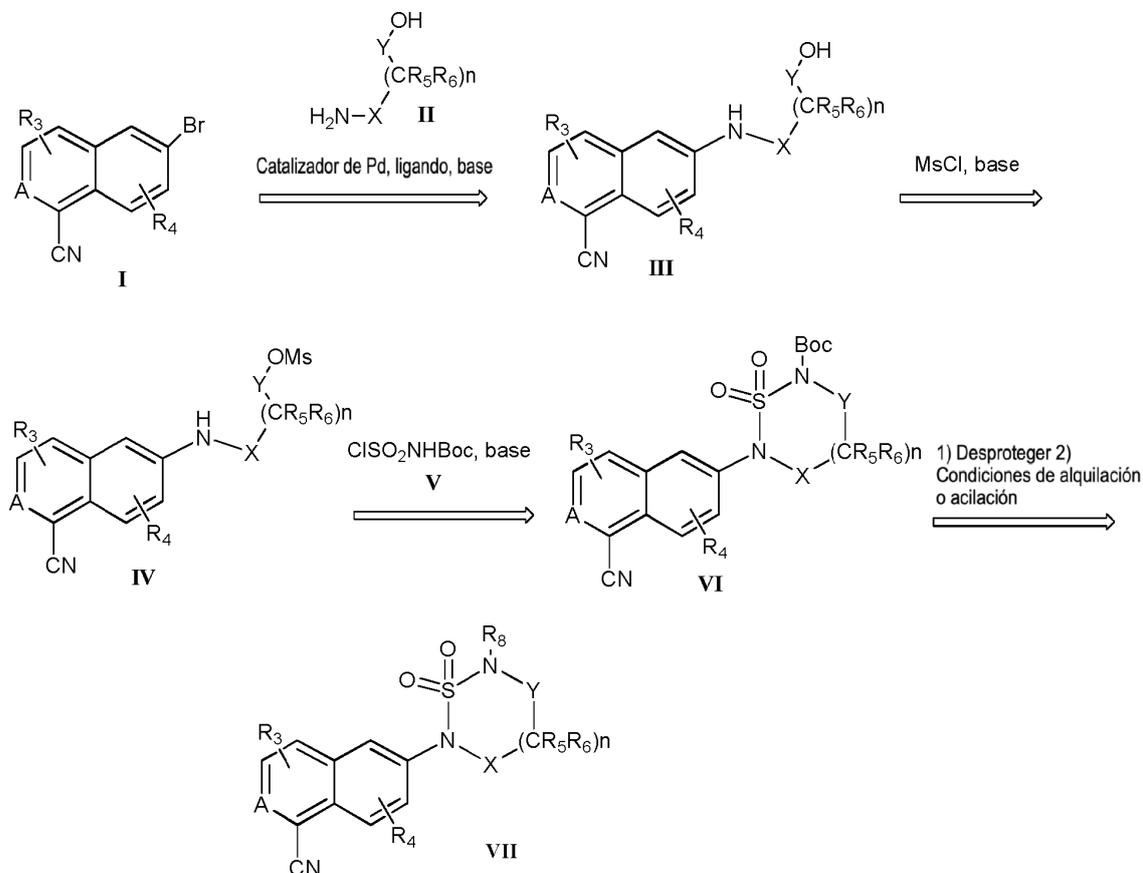
35 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático que puede estar unido mediante un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (cuando el heterociclo está unido a un átomo de carbono). Igualmente, cuando está sustituido, el sustituyente puede estar ubicado en un átomo de carbono del anillo (en todos los casos) o un átomo de nitrógeno del anillo con una valencia apropiada (si el sustituyente está unido a través de un átomo de carbono). Los ejemplos específicos incluyen tienilo, furano, pirrolo, pirazolilo, imidazolo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridino, piridazinilo, pirimidino y pirazinilo. El término "cicloalquilo" significa un grupo hidrocarbonado monocíclico saturado de fórmula  $C_nH_{2n-1}$ . Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. A  
 45 menos que se especifique lo contrario, un grupo cicloalquilo comprende de 3 a 8 átomos de carbono.

50 El término "oxo" significa un oxígeno de doble enlace. El término "alcoxi" significa un radical que comprende un radical alquilo que está unido a un átomo de oxígeno, tal como un radical metoxi. Los ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi y terc-butoxi. El término "halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo.

Los compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos divulgados en este documento, a partir de materiales de partida disponibles comercialmente, compuestos conocidos en la literatura o compuestos intermedios fácilmente preparados, empleando procedimientos y procedimientos de síntesis estándar conocidos por los expertos en la técnica. Los procedimientos y procedimientos de síntesis estándar para la preparación de moléculas orgánicas y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener fácilmente de la literatura científica relevante o de los libros de texto estándar en el campo. Se apreciará que cuando se den las condiciones de proceso típicas o preferidas (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, relaciones molares de reactivos, disolventes, presiones, etc.); también se pueden usar otras condiciones de proceso a menos que se indique lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con los reactivos o solventes particulares usados. Los expertos en la técnica reconocerán que la naturaleza y el orden de las etapas de síntesis presentadas pueden variarse con el fin de optimizar la formación de los compuestos descritos en este documento.

65 Por consiguiente, los esquemas de reacción generales proporcionados en este documento ilustran la preparación de los compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3. A menos que se indique lo contrario, las variables

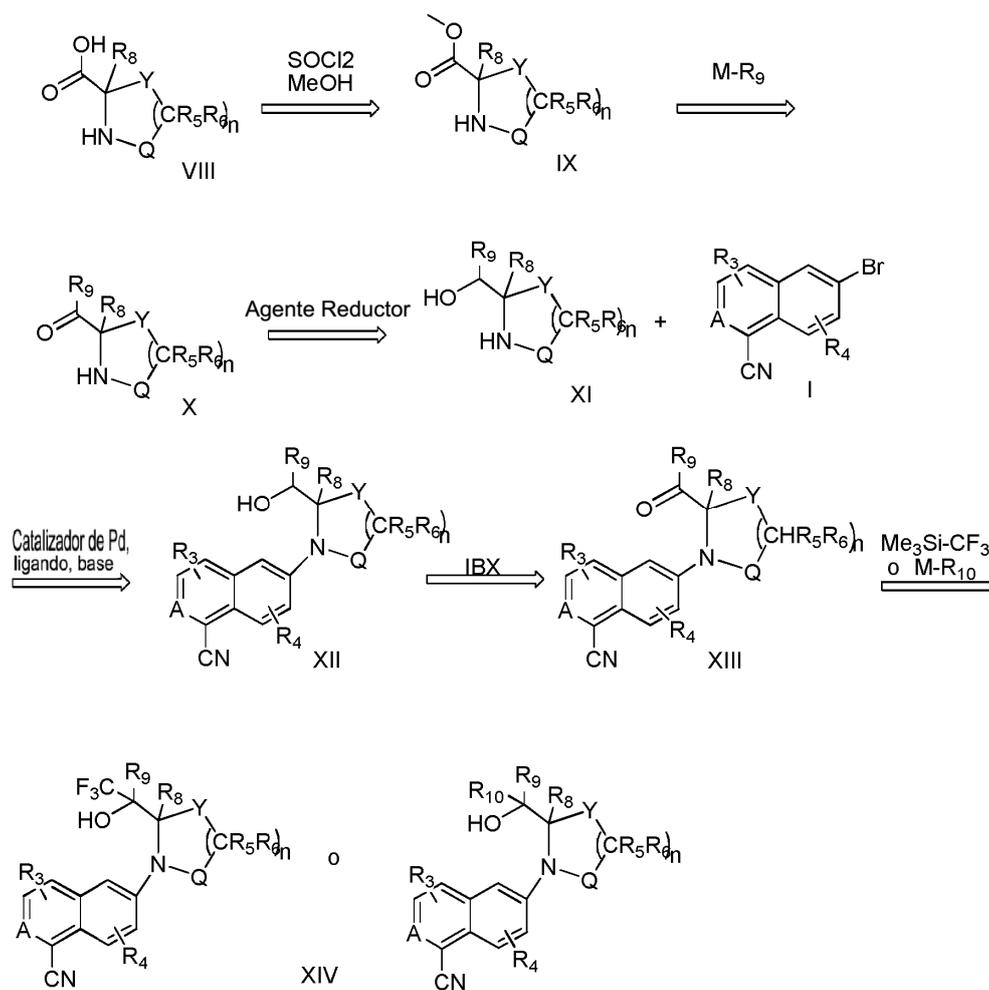
sustituyentes utilizadas en los esquemas de reacción y la discusión adjunta se definen como se indicó anteriormente.



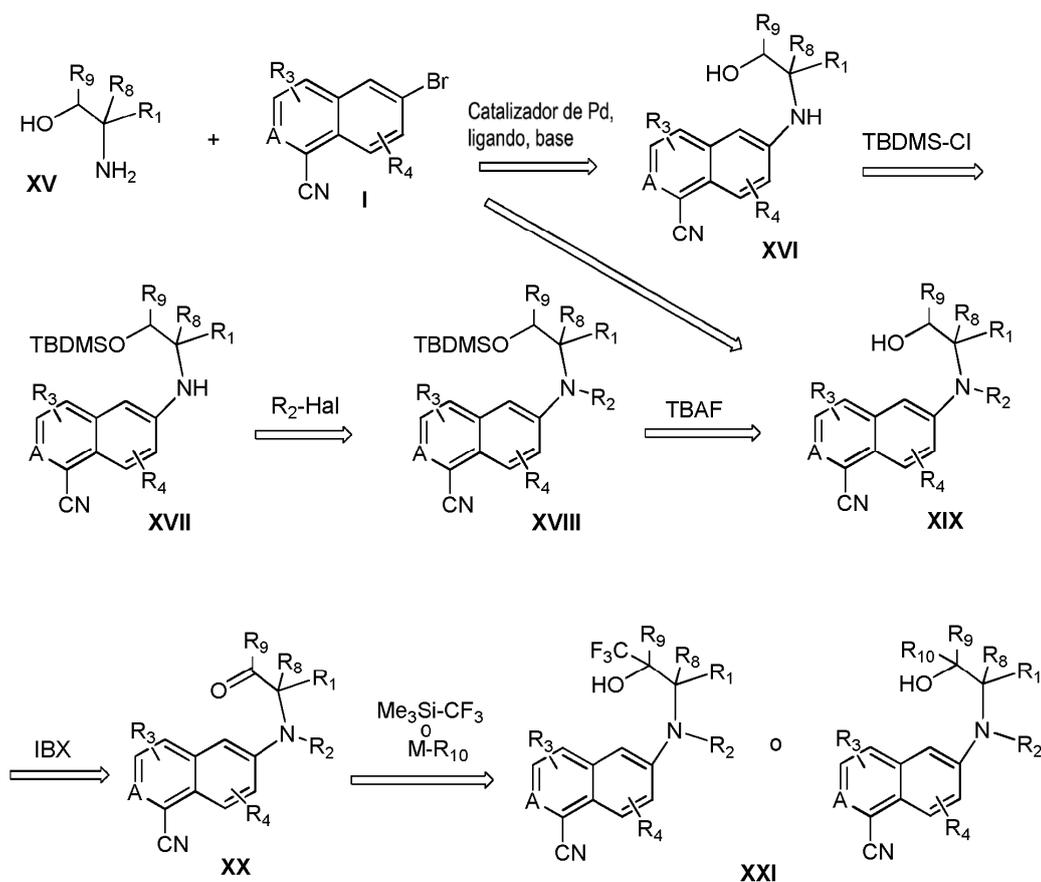
5 Los bromuros de fórmula general I se acoplan con aminoalcoholes II en condiciones de acoplamiento tales como condiciones de acoplamiento catalizadas por Pd. Los grupos hidroxilo de los compuestos III se activan como grupos salientes mediante la formación de mesilato, entre otros procedimientos, en presencia de una base para generar los compuestos IV. El tratamiento de los compuestos IV con el reactivo V produce compuestos intermedios VI protegidos con Boc. La desprotección del grupo Boc seguida de la alquilación o acilación de compuestos intermedios de NH culmina la síntesis de una clase química de compuestos de fórmula general VII. La preparación de los productos VII con R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> siendo grupos amino, hidroxilo o ácido carboxílico desprotegidos requeriría la protección de la función correspondiente usando procedimientos estándar de química orgánica y desprotección en el punto apropiado de la secuencia de síntesis.

15 La preparación de compuestos en los que A es carbono se ejemplifica mediante la síntesis de 6-[(3S)-3-metil-1,1-dióxido-1,2-tiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (Ejemplo 8).

20 Cuando Z (Fórmula 3) no es igual a N, debe aplicarse un procedimiento alternativo al descrito anteriormente. La preparación de compuestos en los que A es carbono se ejemplifica mediante la síntesis de 6-[(3S)-3-(4-clorofenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (Ejemplo 7).



Los aminoácidos **VIII** se convierten en ésteres metílicos **IX** mediante protocolos estándar de formación de cloruro de ácido. Los ésteres **IX** experimentan transformaciones en sus correspondientes cetonas (o aldehídos) **X** usando reactivos nucleofílicos **M-R<sub>9</sub>** que liberan fragmentos **R<sub>9</sub>**. Un enfoque alternativo para producir cetonas **X** sería emplear equivalentes funcionales tales como amidas de Weinreb que se describen en la literatura de química orgánica. Los grupos ceto o aldehído se reducen para producir aminoalcoholes **XI** que se acoplan con bromuro **I** en condiciones catalizadas por Pd. Los grupos hidroxilo de los compuestos **XII** se oxidan para producir un compuesto ceto o aldehído **XIII** que se trata con reactivos que suministran grupos CF<sub>3</sub> o con reactivos nucleofílicos **M-R<sub>10</sub>** que contienen fragmentos **R<sub>10</sub>**. El producto **XIV** contiene la función **R<sub>10</sub>** cuando **R<sub>10</sub>** puede estar representado por CF<sub>3</sub> u otro grupo descrito en las reivindicaciones. La preparación de los productos **XIV** con R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> que contienen grupos NH, OH o COOH desprotegidos requeriría la protección de la función correspondiente utilizando procedimientos estándar de química orgánica y desprotección en el punto apropiado en la secuencia de síntesis.



Los aminoalcoholes **XV** se acoplan con bromuros **I** en condiciones de acoplamiento tales como condiciones de acoplamiento de amidas catalizadas con Pd. Los grupos hidroxilo de **XVI** están protegidos con TBDMS o grupos similares, y el grupo NH de **XVII** puede modificarse mediante la incorporación de  $R_2$ . Los grupos protectores en **XVIII** se eliminan para obtener como resultado el aminoalcohol **XIX**. Los grupos hidroxilo de **XIX** se oxidan para producir compuestos ceto o aldehído **XX** que se tratan con un reactivo que contiene un grupo  $CF_3$  o con reactivos nucleofílicos  $M-R_{10}$  que contienen fragmentos  $R_{10}$ . Los productos **XXI** contienen una función  $R_{10}$  en la que  $R_{10}$  puede estar representada por  $CF_3$  u otro grupo descrito en las reivindicaciones. La preparación de los productos **XXIII** con  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  y  $R_{10}$  que contienen grupos NH, OH o COOH desprotegidos requeriría la protección de la función correspondiente utilizando procedimientos estándar de química orgánica y desprotección en el punto apropiado en la secuencia de síntesis.

Los procesos descritos en el presente documento se pueden controlar de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la formación del producto se puede controlar por medios espectroscópicos, tales como espectroscopia de resonancia magnética nuclear (por ejemplo,  $^1H$  o  $^{13}C$ ), espectroscopia infrarroja, espectrofotometría (por ejemplo, UV-visible), espectrometría de masas o por cromatografía tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía de gases (GC), cromatografía de permeación en gel (GPC) o cromatografía en capa fina (TLC).

La preparación de los compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 puede implicar la protección y desprotección de varios grupos químicos. La química de los grupos protectores se puede encontrar, por ejemplo, en Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4a. Ed. (John Wiley & Sons, 2007).

En el presente documento se divulgan compuestos de Fórmula 1, 2 o 3, así como sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y profármacos de dichos compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de tales profármacos, y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, sales de los mismos, profármacos de los mismos y sales de profármacos de los mismos.

En el presente documento se divulga un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 como se describe en el presente documento en la forma de un profármaco. Por lo tanto, ciertos derivados de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 que tenga la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica, particularmente escisión hidrolítica promovida por una enzima esterasa o peptidasa. Dichos derivados se denominan 'profármacos'. Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en 'Further information

on the use of prodrugs may be found in 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems', Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) y 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association). También se puede hacer referencia a Nature Reviews/Drug Discovery, 2008, 7, 355 y Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2007, 10, 550.

Los profármacos del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 como se divulga en este documento se pueden producir, por ejemplo, por el reemplazo apropiado de las funciones presentes en los compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 con ciertas fracciones conocidas por los expertos en la técnica como "profracciones" como se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs" por H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

Por tanto, un profármaco del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 como se divulga en el presente documento es (a) un derivado de éster o amida de un ácido carboxílico en un compuesto de Fórmula 1, 2 o 13; (b) un derivado de éster, carbonato, carbamato, fosfato o éter de un grupo hidroxilo en un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3; (c) un derivado de amida, imina, carbamato o amina de un grupo amino en un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3; (d) un derivado de tioéster, tiocarbonato, tiocarbamato o sulfuro de un grupo tiol en un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3; o (e) un derivado de oxima o imina de un grupo carbonilo en un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3.

Algunos ejemplos específicos de profármacos del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 como se describe en este documento incluyen:

(i) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene una función de ácido carboxílico (-COOH), un éster del mismo, tal como un compuesto en el que el hidrógeno de la función ácido carboxílico del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 es reemplazado por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> (por ejemplo, etilo) o (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(=O)OCH<sub>2</sub>- (por ejemplo, <sup>t</sup>BuC(=O)OCH<sub>2</sub>-);

(ii) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene una función alcohol (-OH), un éster del mismo, tal como un compuesto en el que el hidrógeno de la función alcohol del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 se reemplaza por -CO (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) (por ejemplo, metilcarbonilo) o el alcohol se esterifica con un aminoácido;

(iii) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene una función alcohol (-OH), un éter del mismo, tal como un compuesto en el que el hidrógeno de la función alcohol del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 se reemplaza por (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)C(=O)OCH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>;

(iv) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene una función alcohol (-OH), un fosfato del mismo, tal como un compuesto en el que el hidrógeno de la función alcohol del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 se reemplaza por -P(=O)(OH)<sub>2</sub> o -P(=O)(ONa)<sub>2</sub> o -P(=O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>Ca<sup>2+</sup>;

(v) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene una función amino primaria o secundaria (-NH<sub>2</sub> o -NHR en la que R ≠ H), una amida del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la función amino del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 están reemplazados por alcanóilo (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), -COCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> o el grupo amino está derivatizado con un aminoácido; o,

(vi) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene una función amino primaria o secundaria (-NH<sub>2</sub> o -NHR cuando R ≠ H), una amina del mismo, por ejemplo, un compuesto en el que, según sea el caso, uno o ambos hidrógenos de la función amino del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 están reemplazados por -CH<sub>2</sub>OP(=O)(OH)<sub>2</sub>.

Ciertos compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de Fórmula 1, 2 o 3. También es posible que dos compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 se unan en forma de un profármaco. En determinadas circunstancias, se puede crear un profármaco de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 uniendo internamente dos grupos funcionales en un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3, por ejemplo, formando una lactona.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 incluyen sales de adición de ácido y de base. Las sales de adición de ácido adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógenofosfato/dihidrógenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato, ácido naftalen-1,5-disulfónico y sales de xinofoato.

Las sales básicas adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y zinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de las sales adecuadas, vease Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 se pueden preparar mediante uno o más de tres procedimientos:

(i) haciendo reaccionar el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 con el ácido o la base deseados;

(ii) eliminando un grupo protector lábil en ácido o base de un precursor adecuado del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 o abriendo el anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido o base deseados; o,

5 (iii) convirtiendo una sal del compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 en otra por reacción con un ácido o base apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Las tres reacciones se llevan a cabo típicamente en solución. La sal resultante se puede precipitar y recolectar por filtración o puede recuperarse por evaporación del solvente. El grado de ionización en la sal resultante puede variar desde completamente ionizado hasta casi no ionizado.

10 Los compuestos de Fórmula 1, 2 o 3, y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término 'hidrato' se puede emplear cuando dicho disolvente es agua.

15 Un sistema de clasificación actualmente aceptado para hidratos orgánicos es uno que define hidratos coordinados de sitio, canal o ión metálico aislados, vease, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids* por K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995). Los hidratos de sitio aislado son aquellos en los que las moléculas de agua se aíslan del contacto directo entre sí mediante la intervención de moléculas orgánicas. En los hidratos de canal, las moléculas de agua se encuentran en canales de reticulado cuando están junto a otras moléculas de agua. En los hidratos coordinados con iones metálicos, las moléculas de agua están unidas al ión metálico.

20 Cuando el solvente o el agua están fuertemente unidos, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el disolvente o el agua está débilmente unido, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/disolvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la norma será sin estequiometría.

25 También se incluyen dentro de la definición de compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se describe en el presente documento, los complejos multicomponente (distintos de sales y solvatos) en los que el fármaco y al menos otro componente están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos de este tipo incluyen clatratos (complejos de inclusión fármaco-huésped) y cocristales. Estos últimos se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen entre sí mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar mediante cristalización en estado fundido, recristalización en disolventes o triturando físicamente los componentes juntos; véase *Chem Commun*, 17, 1889-1896, de O. Almarsson y M. J. Zaworotko (2004). Para una revisión general de los complejos multicomponente, véase *J Pharm Sci*, 64 (8), 1269-1288, de Halebian (agosto de 1975).

30 En lo sucesivo, se debe considerar que todas las referencias a compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 incluyen referencias a sales, solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de los mismos farmacéuticamente aceptables y a solvatos, complejos multicomponentes y cristales líquidos de sales de los mismos farmacéuticamente aceptables.

35 Los compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 pueden exhibir polimorfismo y/o uno o más tipos de isomería (por ejemplo, isomería óptica, geométrica o tautomérica). Los compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 también pueden estar marcados isotópicamente. Tal variación está implícita en los compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 definidos como son por referencia a sus características estructurales y por lo tanto dentro del alcance de la invención.

40 Los compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 que contienen uno o más átomos de carbono asimétricos pueden existir como dos o más estereoisómeros. Cuando un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene un grupo alqueno o alquenoileno, son posibles isómeros geométricos cis/trans (o Z/E). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles a través de una barrera de baja energía, puede ocurrir isomería tautomérica ('tautomería'). Esto puede tomar la forma de tautomería de protones en compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 que contienen, por ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen una fracción aromática. De ello se deduce que un solo compuesto puede presentar más de un tipo de isomería.

45 Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula 1, 2 o 3 también pueden contener un contraión que sea ópticamente activo (por ejemplo, d-lactato o l-lisina) o racémico (por ejemplo, dl-tartrato o dl-arginina). Los isómeros cis/trans pueden separarse mediante técnicas convencionales bien conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada.

50 Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Alternativamente, el racemato (o un precursor racémico) se puede hacer reaccionar con un compuesto ópticamente activo adecuado, por ejemplo, un alcohol o, en el caso de que el compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 contenga una fracción ácida o

55

básica, una base o ácido tal como 1-feniletilamina o ácido tartárico. La mezcla de diastereoisómeros resultante puede separarse mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada y uno o ambos diastereoisómeros se pueden convertir en el o los enantiómeros puros correspondientes por medios bien conocidos por un experto. Los compuestos quirales de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 (y precursores quirales de los mismos) se pueden obtener en forma enantioméricamente enriquecida usando cromatografía, típicamente HPLC, en una resina asimétrica con una fase móvil que consiste en un hidrocarburo, típicamente heptano o hexano, que contiene de 0 a 50% en volumen de isopropanol, típicamente de 2% a 20%, y de 0 a 5% en volumen de una alquilamina, típicamente 0,1% de dietilamina. La concentración del eluato proporciona la mezcla enriquecida. Puede emplearse cromatografía quiral usando fluidos subcríticos y supercríticos. Los procedimientos para cromatografía quiral útiles en algunas realizaciones de la presente invención son conocidos en la técnica (vease, por ejemplo, Smith, Roger M., Loughborough University, Loughborough, R.U; Chromatographic Science Series (1998), 75 (Supercritical Fluid Chromatography with Packed Columns), páginas 223-249 y las referencias allí citadas). En algunos ejemplos relevantes del presente documento, las columnas se obtuvieron de Chiral Technologies, Inc, West Chester, Pensilvania, EE.UU., una subsidiaria de Daicel® Chemical Industries, Ltd., Tokio, Japón.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente en el que se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en el que se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, cada una de las cuales comprende un solo enantiómero. Si bien ambas formas cristalinas presentes en una mezcla racémica tienen propiedades físicas idénticas, pueden tener propiedades físicas diferentes en comparación con el racemato verdadero. Las mezclas racémicas pueden separarse mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, Stereochemistry of Organic Compounds por E. L. Eliel y S. H. Wilen (Wiley, 1994).

Como se usa en este documento, el término compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 también incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 en los que uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza. Los compuestos marcados isotópicamente de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Ejemplos y Preparaciones adjuntos usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado previamente empleado. En particular, los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por átomos de deuterio ya que tales compuestos deuterados son a veces más resistentes al metabolismo.

También se divulgan en el presente documento metabolitos activos de compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, es decir, compuestos formados *in vivo* tras la administración del fármaco, a menudo mediante oxidación o desalquilación. Algunos ejemplos de metabolitos incluyen:

- (i) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene un grupo metilo, un derivado hidroximetilo del mismo (-CH<sub>3</sub> -> -CH<sub>2</sub>OH);
- (ii) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene un grupo alcoxi, un hidroxilo derivado del mismo (-OR -> -OH);
- (iii) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene un grupo amino terciario, un derivado amino secundario del mismo (-NRR' -> -NHR o -NHR);
- (iv) cuando el compuesto de Fórmula 1 contiene un grupo amino secundario, un derivado primario del mismo (-NHR -> -NH<sub>2</sub>);
- (v) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene una fracción fenilo, un derivado fenólico del mismo (-Ph -> -PhOH); y,
- (vi) cuando el compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 contiene un grupo amida, un derivado de ácido carboxílico del mismo (-CONH<sub>2</sub> -> COOH).

En una realización aún más particularmente preferida, el compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 es una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, en el que 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo está en su forma de base libre.

Hay varios procedimientos analíticos que un experto en la técnica puede usar para analizar formas sólidas, en particular formas sólidas cristalinas. El término "analizar", como se usa en este documento, debe entenderse que significa obtener información sobre la estructura en estado sólido de las formas sólidas. Por ejemplo, la difracción de rayos X en polvo es una técnica adecuada para diferenciar formas sólidas amorfas de formas sólidas cristalinas y para caracterizar e identificar formas sólidas cristalinas, ya que diferentes formas cristalinas exhiben diferentes patrones de rayos X en polvo. Se puede encontrar una discusión de la teoría de los patrones de difracción de rayos X en polvo en Clearfield, Reibenspies y Bhuvanesh (Editors), Principles and Applications of Powder Diffraction: Edición 1, Wiley, John & Sons, Incorporated (2008).

Debido a las diferencias en los instrumentos, las muestras y la preparación de las muestras, pueden producirse variaciones menores en los valores máximos en las técnicas espectroscópicas. En un patrón de difracción de rayos

- 5 X en polvo, la precisión típica de un valor del eje  $x$   $2\text{-theta}$  de un patrón de rayos X en polvo es del orden de más o menos  $0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ . Como tal, un valor pico reportado en  $9,2^\circ$   $2\text{-theta}$  podría ocurrir en cualquier lugar entre  $9,0^\circ$   $2\text{-theta}$  y  $9,4^\circ$   $2\text{-theta}$  cuando se mide en la mayoría de los difractómetros de rayos X bajo la mayoría de las condiciones. En un espectro FT-Raman, la precisión típica de un desplazamiento Raman es del orden de más o menos  $2\text{ cm}^{-1}$ . En una RMN de estado sólido, la precisión típica de un desplazamiento de pico de  $^{13}\text{C}$  es del orden de más o menos  $0,2\text{ ppm}$ .
- 10 En otra realización preferida, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados  $2\text{-theta}$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ ) a 7,8, 10,9 y 15,2.
- 15 En una realización aún más preferida, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados  $2\text{-theta}$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ ) a 7,8, 10,9 y 15,2 y uno o más picos característicos adicionales expresados en grados  $2\text{-theta}$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ ) seleccionados del grupo que consta de 17,1, 17,3 y 18,5.
- 20 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados  $2\text{-theta}$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ ) a 7,8; 10,9; 15,2 y 17,1.
- 25 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados  $2\text{-theta}$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ ) a 7,8; 10,9; 15,2 y 17,3.
- 30 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados  $2\text{-theta}$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ ) a 7,8; 10,9; 15,2; 17,1 y 17,3.
- 35 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados  $2\text{-theta}$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ ) a 7,8; 10,9; 15,2; 17,1 y 18,5.
- 40 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados  $2\text{-theta}$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ ) a 7,8; 10,9; 15,2; 17,3 y 18,5.
- 45 En una realización aún más preferida, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados  $2\text{-theta}$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ ) a 7,8; 10,9; 15,2; 17,1; 17,3 y 18,5.
- 50 En una realización aún más preferida, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados  $2\text{-theta}$  ( $\pm 0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ ) como se muestra en la Tabla 1.
- 55 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ ) a 708, 1.555 y 2.230.
- En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ ) como se muestra en la Tabla 2.
- 60 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2\text{ ppm}$ ) a 15,3 y 136,6.
- En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2\text{ ppm}$ ) a 15,3, 136,6 y 143,2.

En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) como se muestra en la Tabla 3.

- 5 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9 y exhibe espectros FT-Raman que tienen uno o más picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consta de 708, 1.555 y 2.230.
- 10 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9 y exhibe espectros FT-Raman que tienen un pico característico expresado en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) en 708.
- 15 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9 y 15,2 y exhibe espectros FT-Raman con picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) en 708, 1.555 y 2.230.
- 20 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9 y exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 136,6.
- 25 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9 y 15,2 y exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 136,6.
- 30 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8, 10,9 y 15,2 y exhibe un espectro de RMN en estado sólido con picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 15,3 y 136,6.
- 35 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708 y 2230 y exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen un pico característico expresado en ppm (0,2 ppm) a 136,6.
- 40 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708 y 2.230 y exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 15,3 y 136,6.
- 45 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708, 1.555 y 2.230 y exhibe un espectro de RMN en estado sólido con picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 15,3 y 136,6.
- 50 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9, un espectro FT-Raman que tiene picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708 y 2.230 y exhibe un espectro de RMN en estado sólido que tiene un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 136,6.
- 55 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9, un espectro FT-Raman que tiene picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708 y 2.230 y exhibe un espectro de RMN en estado sólido que tiene picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 15,3 y 136,6.
- 60 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9 y 15,2, un espectro FT-Raman que tiene picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708, 1.555 y 2.230 y exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 15,3 y 136,6.
- 65

En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9 ya sea un espectro FT-Raman que tiene uno o más picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) seleccionado del grupo que consta de 708, 1555 y 2230; y/o un espectro de RMN en estado sólido que tiene un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 136,6.

En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708 y 2.230 y exhibe ya sea un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno o más picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) seleccionado del grupo que consta de 7,8, 10,9, 15,2, 17,1, 17,3 y 18,5; y/o espectros de RMN en estado sólido que tienen un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 136,6.

En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 136,6 y exhibe ya sea un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno o más picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) seleccionados del grupo que consiste en 7,8; 10,9; 15,2; 17,1; 17,3 y 18,5; y/o exhibe espectros FT-Raman que tienen uno o más picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste en 708, 1.555 y 2.230.

En una realización preferida, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo es anhidra.

Como se usa en este documento, el término "anhidro" debe entenderse que significa que la forma cristalina contiene menos de aproximadamente 5% p/p, más preferiblemente menos de aproximadamente 1% p/p y aún más preferiblemente menos de aproximadamente 0,5% p/p del disolvente de cristalización o agua. En otra realización, el término "anhidro" se tomará en cuenta que la forma cristalina contiene menos de aproximadamente 1% p/p del disolvente de cristalización o agua.

Una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1, 2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, que incluye la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1), se puede preparar mediante cristalización de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo a partir de un disolvente, preferiblemente un disolvente que comprende acetona o, en una realización alternativa, a partir de un disolvente que comprende acetona y agua. En una realización, el disolvente es acetona. En otra realización, el disolvente es acetona y agua. La forma cristalina así preparada se puede secar adicionalmente, preferiblemente al vacío, para formar la forma anhidra.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección está relacionado con la desregulación del receptor de andrógenos en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Como se usa en el presente documento, en toda la solicitud, el término "terapéuticamente eficaz" pretende calificar la cantidad de compuesto o composiciones farmacéuticas, o la cantidad combinada de ingredientes activos en el caso de la terapia de combinación. Esta cantidad, o cantidad combinada, logrará el objetivo de tratar la afección relevante.

Como se usa en el presente documento a lo largo de la solicitud, el término "tratar", "tratamiento" o "que trata" debe entenderse como la administración del compuesto, composición farmacéutica o combinación para efectuar un tratamiento preventivo, paliativo, de apoyo, reparador o curativo. El término "tratamiento" abarca cualquier mejora objetiva o subjetiva en un sujeto con la condición o enfermedad relevante.

Como se usa en el presente documento a lo largo de la solicitud, el término "tratamiento preventivo", "prevenir", "que previene" o "prevención" se entenderá que significa que el compuesto, composición farmacéutica o combinación se administra a un sujeto para evitar que ocurra o inhibir o detener la condición relevante en un sujeto, particularmente en un sujeto o miembro de una población que está significativamente predispuesto a la condición relevante.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, o sus sales farmacéuticamente aceptables, poseen actividad androgénica y anabólica selectiva de tejidos *in vivo*, que por consiguiente se utiliza para aplicaciones particulares, como apreciará un experto en la técnica.

Los procedimientos divulgados en este documento son útiles para tratar a un sujeto que es un ser humano. En otra realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización, el sujeto es un animal. En otra realización, el sujeto es un invertebrado. En otra realización, el sujeto es un vertebrado. En una forma de realización, el sujeto es un hombre. En otra forma de realización, el sujeto es una mujer. En algunas realizaciones, aunque los procedimientos descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar hombres o mujeres, las mujeres pueden responder más

ventajosamente a la administración de ciertos compuestos, para ciertos procedimientos, como se describe y ejemplifica en el presente documento.

Los trastornos o afecciones relacionados con la desregulación del receptor de andrógenos pueden ser apreciados por un experto en la técnica. Estos trastornos o afecciones incluyen, pero no se limitan a, los descritos en el presente documento con más detalle. Cada trastorno o afección descrita en el presente documento se considera una realización separada de la divulgación. A menos que se especifique lo contrario, las definiciones, descripciones, derivaciones y realizaciones preferidas de trastornos o afecciones relacionadas con la desregulación del receptor de andrógenos que se establecen a continuación, deben considerarse igualmente útiles y aplicables a todas las realizaciones establecidas en este documento que comprenden trastornos o afecciones relacionadas con desregulación del receptor de andrógenos. Nótese que los trastornos descritos en el presente documento que no están incluidos en el alcance de la reivindicación 1 no forman parte de la presente invención.

También se divulga que el trastorno o afección está asociado con un sujeto que tiene anemia. En una realización, "anemia" se refiere a la condición de tener menos del número normal de glóbulos rojos o menos de la cantidad normal de hemoglobina en la sangre, hematocrito reducido o volumen corpuscular medio reducido, o tamaño corpuscular reducido. La capacidad de transporte de oxígeno de la sangre se reduce en la anemia. En algunas realizaciones, el tratamiento de la anemia también puede referirse en el presente documento al tratamiento de factores subyacentes que dan lugar a anemia, como, por ejemplo: a) hemorragia (sangrado); b) hemólisis (destrucción excesiva de glóbulos rojos); c) baja producción de glóbulos rojos; y d) insuficiente hemoglobina normal. En algunas realizaciones, el tratamiento de la anemia se refiere al tratamiento de cualquier forma de la misma, incluida la anemia aplásica, intoxicación por benceno, anemia de Fanconi, enfermedad hemolítica del recién nacido, esferocitosis hereditaria, anemia por deficiencia de hierro, osteoporosis, anemia perniciosa, drepanocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, anemia de células falciformes, anemia renal, talasemia, síndrome mielodisplásico y una variedad de enfermedades de la médula ósea.

También se divulga que el trastorno o afección es uno o más de los siguientes: a) tratar un trastorno relacionado con los huesos; b) prevenir un trastorno relacionado con los huesos; c) suprimir un trastorno relacionado con los huesos; d) inhibir un trastorno relacionado con los huesos; e) aumentar la resistencia de un hueso de un sujeto; f) aumentar la masa ósea en un sujeto; o g) uso para la inhibición de la osteoclastogénesis. En particular, una de las realizaciones prevé a) acelerar la reparación ósea; b) tratar trastornos óseos; c) tratar la pérdida de densidad ósea; d) tratar la densidad mineral ósea baja (BMD); e) tratar la masa ósea reducida; f) tratar la enfermedad ósea metabólica; g) promover el crecimiento o el recrecimiento óseo; h) promover la restauración ósea; i) promover la reparación de fracturas óseas; j) promover la remodelación ósea; k) tratar el daño óseo después de una cirugía reconstructiva, incluida la cara, la cadera o las articulaciones; l) mejorar la resistencia y función de los huesos; m) aumentar la masa ósea cortical; o n) aumentar la conectividad trabecular.

En una realización, el trastorno relacionado con los huesos es un trastorno genético o, en otra realización, se induce como resultado de un régimen de tratamiento para una enfermedad determinada. Por ejemplo, y en una realización, los compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, o sus sales farmacéuticamente aceptables, como se describe en el presente documento, son útiles para tratar un trastorno relacionado con los huesos que surge como resultado de la metástasis del cáncer en los huesos, o en otra realización, como resultado de la terapia de privación de andrógenos, por ejemplo, administrada en respuesta a la carcinogénesis de próstata en el sujeto. En una realización, el trastorno relacionado con los huesos es la osteoporosis. En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es la osteopenia. En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es un aumento de la resorción ósea. En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es una fractura de hueso. En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es la fragilidad de los huesos. En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es una pérdida de densidad mineral ósea (BMD). En otra realización, el trastorno relacionado con los huesos es cualquier combinación de osteoporosis, osteopenia, aumento de la resorción ósea, fractura ósea, fragilidad ósea y pérdida de BMD. Cada trastorno representa una realización separada.

"Osteoporosis" se refiere, en una realización, a un adelgazamiento de los huesos con reducción de la masa ósea debido al agotamiento de calcio y proteína ósea. En otra realización, la osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por una masa ósea baja y un deterioro del tejido óseo, con el consiguiente aumento de la fragilidad del hueso y la susceptibilidad a la fractura. En pacientes osteoporóticos, la resistencia ósea es anormal, en una realización, con un aumento resultante en el riesgo de fractura. En otra realización, la osteoporosis agota tanto el calcio como la proteína colágena que se encuentra normalmente en el hueso, en una realización, dando como resultado una calidad ósea anormal o una densidad ósea disminuida. En otra realización, los huesos que se ven afectados por la osteoporosis pueden fracturarse con solo una caída o lesión menor que normalmente no causaría una fractura de hueso. La fractura puede ser, en una realización, en forma de agrietamiento (como en una fractura de cadera) o colapso (como en una fractura por compresión de la columna). La columna vertebral, las caderas y las muñecas son áreas comunes de fracturas óseas inducidas por osteoporosis, aunque las fracturas también pueden ocurrir en otras áreas esqueléticas. La osteoporosis no controlada puede conducir, en otra realización, a cambios de postura, anomalías físicas y disminución de la movilidad.

La osteoporosis puede resultar de la privación de andrógenos. Por consiguiente, en otra realización, la osteoporosis sigue a la privación de andrógenos. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis primaria. En otra realización,

la osteoporosis es una osteoporosis secundaria. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis posmenopáusica. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis juvenil. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis idiopática. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis senil.

5 La "sarcopenia" en una realización se refiere a la pérdida degenerativa de masa, calidad y fuerza del músculo esquelético asociada con el envejecimiento. En una realización, la sarcopenia es un componente del síndrome de fragilidad. Puede caracterizarse por atributos tales como atrofia muscular sola o junto con uno o más atributos  
10 adicionales tales como una reducción en la calidad del tejido muscular caracterizada por factores tales como reemplazo de las fibras musculares por grasa, aumento de la fibrosis, cambios en el metabolismo muscular, estrés oxidativo y degeneración de la unión neuromuscular, uno o más de los cuales pueden conducir a una pérdida progresiva de la función muscular y a la fragilidad. En una realización, la sarcopenia se encuentra en una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

15 También se divulga, el trastorno o condición relacionado con la reducción de la incidencia, retraso del inicio o progresión, o reducción y/o eliminación los síntomas asociados con una enfermedad musculoesquelética en un sujeto.

20 En una realización, los eventos relacionados con el esqueleto tratados utilizando los procedimientos proporcionados en el presente documento, son fracturas, que, en una realización, son fracturas patológicas, fracturas no traumáticas, fracturas vertebrales, fracturas no vertebrales, fracturas morfométricas o una combinación de las mismas. En algunas realizaciones, las fracturas pueden ser fracturas simples, compuestas, transversales, en rama verde o conminutas. En una realización, las fracturas pueden ser de cualquier hueso del cuerpo, que, en una  
25 realización, es una fractura en uno o más huesos del brazo, muñeca, mano, dedo, pierna, tobillo, pie, dedo del pie, cadera, clavícula, o una combinación de los mismos. En otra realización, los procedimientos y/o compuestos o composiciones proporcionados en este documento, son efectivos en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción del riesgo de eventos relacionados con el esqueleto tales como fracturas patológicas, compresión de la médula espinal, hipercalcemia, dolor relacionado con los huesos, o su combinación.

30 En otra realización, los eventos relacionados con el esqueleto que se buscan tratar usando los procedimientos proporcionados en este documento y/o utilizando las composiciones proporcionadas en este documento, comprenden la necesidad de cirugía ósea y/o radiación ósea, que en algunas realizaciones, es para el tratamiento del dolor que resulta en una realización por daño óseo o compresión nerviosa. En otra realización, los eventos relacionados con el esqueleto que se buscan tratar usando los procedimientos proporcionados en este documento y/o utilizando las composiciones proporcionadas en este documento, comprenden la compresión de la médula  
35 espinal, o la necesidad de cambios en la terapia antineoplásica, incluidos los cambios en la terapia hormonal, en un sujeto. En algunas realizaciones, los eventos relacionados con el esqueleto que se buscan tratar usando los procedimientos proporcionados en este documento y/o utilizando las composiciones proporcionadas en este documento, comprenden tratar, suprimir, prevenir, reducir la incidencia o retrasar la progresión o gravedad de la metástasis ósea o la pérdida ósea. En una realización, la pérdida ósea puede comprender osteoporosis, osteopenia o una combinación de las mismas. En una realización, los eventos relacionados con el esqueleto pueden comprender cualquier combinación de las realizaciones enumeradas en este documento.

45 En una realización, los eventos relacionados con el esqueleto son el resultado de la terapia del cáncer. En una realización, los eventos relacionados con el esqueleto son el resultado de la terapia de privación hormonal, mientras que, en otra realización, son producto de la terapia de privación de andrógenos (ADT). En algunas realizaciones, las enfermedades musculoesqueléticas comprenden acondroplasia, síndrome de hiperostosis adquirida, acrocefalosindactilia, artritis, artrogriposis, artropatía, bursitis neurogénica, enfermedades del cartílago, displasia cleidocraneal, pie zambo, síndromes compartimentales, disostosis craneofacial, craneosinostosis, dermatomiositis, contractura de Dupuytren, enanismo, síndrome de Ellis Van Creveld, encondromatosis, síndrome de eosinofilia-mialgia, exostosis, fascitis, síndrome de fatiga, fibromialgia, displasia fibrosa del hueso, displasia fibrosa, poliostótica, pie plano, deformidades del pie, enfermedad de Freiberg, tórax en embudo, síndrome de Goldenhar, gota, hallux valgus, luxación de cadera, hiperostosis, desplazamiento del disco intervertebral, síndrome de Kabuki, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Langer-Giedion, enfermedad de Legg-Perthes, lordosis, disostosis mandibulofacial, melorreostosis, miopatías mitocondriales, calambres musculares, espasticidad muscular, distrofias musculares,  
50 anomalías musculoesqueléticas, enfermedades musculoesqueléticas, miositis, miositis oscificante, miopatía miotubular, osteítis deformante, osteoartritis, osteocondritis, osteogénesis imperfecta, osteomielitis, osteonecrosis, osteopetrosis, osteoporosis, síndrome de Poland, policondritis recidivante, polimialgia reumática, polimiositis, rabdomiolisis, enfermedades reumáticas, síndrome de Russell Silver, enfermedad de Scheuermann, escoliosis, enfermedad de Sever/apofisitis calcánea, enfermedades de la columna vertebral, osteofitosis espinal, estenosis espinal, espondilitis anquilosante, espondilolistesis, deformidad de Sprengel, sinovitis, tendinopatía, codo de tenista, tenosinovitis, displasia tanatofórica o síndrome de Tietze.

65 Un músculo es un tejido del cuerpo que funciona principalmente como fuente de energía. Hay tres tipos de músculos en el cuerpo: a) músculo esquelético: el músculo responsable de mover las extremidades y las áreas externas del cuerpo; b) músculo cardíaco: el músculo cardíaco; y c) músculo liso: el músculo que se encuentra en las paredes de las arterias y el intestino. Una condición o trastorno de desgaste se define en el presente documento como una

condición o trastorno que se caracteriza, al menos en parte, por una pérdida progresiva y anormal de masa corporal, orgánica o tisular. Una condición de atrofia puede ocurrir como resultado de una patología como, por ejemplo, cáncer, o una infección, o puede deberse a un estado fisiológico o metabólico, como el desacondicionamiento por desuso que puede ocurrir, por ejemplo, debido a un reposo prolongado en cama, o cuando una extremidad está inmovilizada, como con un yeso. Una condición de atrofia también puede estar asociada con la edad. La pérdida de masa corporal que ocurre durante una condición de atrofia puede caracterizarse por una pérdida de peso corporal total o una pérdida de peso de los órganos, como una pérdida de masa ósea o muscular debido a una disminución de las proteínas tisulares.

También se divulga que el trastorno o afección es atrofia muscular o una afección o trastorno de atrofia. Una realización, por lo tanto, proporciona el tratamiento de enfermedades debilitantes, que incluyen, pero no se limitan a, lesión muscular, reposo en cama, inmovilidad, lesión nerviosa, neuropatía, neuropatía diabética, neuropatía alcohólica, anorexia, anorexia nerviosa, anorexia asociada con caquexia, anorexia asociada con envejecimiento, degeneración combinada subaguda de la médula espinal, diabetes, artritis reumatoide, enfermedades de las neuronas motoras, distrofia muscular de Duchenne, síndrome de túnel carpiano, infección crónica, tuberculosis, enfermedad de Addison, sma en adultos, atrofia de los músculos de las extremidades, tumor de espalda, dermatomiositis, cáncer de cadera, miositis por cuerpos de inclusión, incontinencia pigmentaria, neuralgia intercostal, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Legg-Calve-Perthes, atrofia muscular, neuropatía motora multifocal, síndrome nefrótico, osteogénesis imperfecta, síndrome pospoliomielítico, tumor costal, atrofia muscular espinal, síndrome de distrofia simpática refleja o Tay-Sachs.

En una realización, los términos "atrofia muscular" o "atrofia muscular" se refieren a la pérdida progresiva de masa muscular y/o al debilitamiento y degeneración progresiva de los músculos, incluidos los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el movimiento, músculos cardíacos que controlan el corazón y músculos lisos. En una realización, la afección o trastorno de atrofia muscular es una afección o trastorno de atrofia muscular crónica. La "atrofia muscular crónica" se define en el presente documento como la pérdida progresiva crónica (es decir, que persiste durante un largo período de tiempo) de masa muscular y/o el debilitamiento y degeneración progresiva crónica del músculo. La atrofia muscular puede ocurrir como resultado de una patología, enfermedad, afección o trastorno. En una realización, la patología, enfermedad, dolencia o afección es crónica. En otra realización, la patología, enfermedad, dolencia o afección es genética.

La pérdida de masa muscular que se produce durante la atrofia muscular puede caracterizarse por una descomposición o degradación de las proteínas musculares, por catabolismo de las proteínas musculares. El catabolismo de proteínas se produce debido a una tasa inusualmente alta de degradación de proteínas, una tasa inusualmente baja de síntesis de proteínas o una combinación de ambas. El catabolismo o el agotamiento de las proteínas, ya sea causado por un alto grado de degradación de proteínas o un bajo grado de síntesis de proteínas, conduce a una disminución de la masa muscular y al atrofia muscular. El término "catabolismo" tiene su significado comúnmente conocido en la técnica, específicamente una forma de metabolismo que quema energía.

También se divulga, que el trastorno o afección asociada con la presente invención es atrofia o atrofia muscular asociado con desuso, trauma, inmovilización, lesión de la médula espinal o accidente cerebrovascular que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto descrito anteriormente. Incluso más particularmente, el trastorno o afección asociado con la presente invención es la atrofia muscular asociada con el reemplazo de cadera o rodilla, fractura de cadera, lesión de la médula espinal o accidente cerebrovascular.

En otra realización, la patología, enfermedad, dolencia o afección de atrofia del musculo o atrofia muscular es neurológica. En otra realización, la patología, enfermedad, dolencia o afección es infecciosa. Como se describe en el presente documento, las patologías, enfermedades, afecciones o trastornos para los que se administran los compuestos descritos anteriormente son aquellos que producen directa o indirectamente un desgaste (es decir, pérdida) de masa muscular, es decir, un trastorno de atrofia muscular.

En una realización, la atrofia muscular en un sujeto es el resultado de que el sujeto tiene una distrofia muscular; atrofia muscular; atrofia muscular espinal-bulbar ligada al cromosoma X (SBMA). En algunas realizaciones, la pérdida de músculo o atrofia muscular o caquexia en un sujeto da como resultado una reducción de las reservas de proteínas, disminución de la resistencia y capacidad funcional, fragilidad, caídas, reducción de la capacidad aeróbica, reducción de los requisitos de energía o aumento de la mortalidad en pacientes y los procedimientos divulgados en este documento sirven para tratar estas condiciones también. En algunas realizaciones, la pérdida de músculo o atrofia muscular o caquexia en un sujeto da como resultado un aumento de las necesidades de proteínas en la dieta, inflamación (degradación acelerada de las proteínas musculares), pérdida de unidades motoras (envejecimiento del SNC), tasa reducida de síntesis de proteínas musculares (posprandial) y/o cambio de la función endocrina (testosterona, estrógeno, hormona del crecimiento, resistencia a la insulina) y los procedimientos divulgados en este documento también sirven para tratar estas afecciones.

Si la afección o trastorno es una distrofia muscular, incluye, pero no se limita a, enfermedades genéticas caracterizadas por debilidad progresiva y degeneración de los músculos esqueléticos o voluntarios que controlan el

movimiento. Los músculos del corazón y algunos otros músculos involuntarios también se ven afectados en algunas formas de distrofia muscular. Las principales formas de distrofia muscular (MD) son: distrofia muscular de Duchenne, distrofia miotónica, distrofia muscular de Duchenne, distrofia muscular de Becker, distrofia del músculo que ciñe las extremidades, distrofia muscular facioescapulohumeral, distrofia muscular congénita, distrofia muscular oculofaríngea, distrofia muscular distal y distrofia muscular de Emery-Dreifuss. La distrofia muscular puede afectar a personas de todas las edades. Aunque algunas formas se manifiestan por primera vez en la infancia o la niñez, otras pueden no aparecer hasta la mediana edad o más tarde. La MD de Duchenne es la forma más común y suele afectar a los niños. La distrofia miotónica es la más común de estas enfermedades en adultos. La atrofia muscular (MA) se caracteriza por la atrofia o la disminución de los músculos y una disminución de la masa muscular. Por ejemplo, la MA posterior a la polio es una atrofia muscular que ocurre como parte del síndrome posterior a la polio (PPS). La atrofia incluye debilidad, fatiga muscular y dolor.

También se divulga que el trastorno o afección es una atrofia muscular. La atrofia muscular incluye, pero no se limita a, aquellas atrofias musculares que son atrofia muscular espinal-bulbar ligada al cromosoma X (SBMA, también conocida como enfermedad de Kennedy). Esta enfermedad surge de un defecto en el gen del receptor de andrógenos en el cromosoma X, afecta solo a los hombres y su inicio es en la edad adulta. Debido a que la causa principal de la enfermedad es una mutación del receptor de andrógenos, el reemplazo de andrógenos no es una estrategia terapéutica actual. Hay algunos estudios de investigación en los que se administra propionato de testosterona exógeno para aumentar los niveles de andrógenos con la esperanza de superar la insensibilidad a los andrógenos y quizás proporcionar un efecto anabólico. Aún así, el uso de niveles suprafisiológicos de testosterona para la suplementación tendrá limitaciones y otras complicaciones potencialmente graves.

La sarcopenia es una enfermedad debilitante que aflige a los pacientes ancianos y enfermos crónicos y se caracteriza por la pérdida de masa y función muscular. Además, el aumento de la masa corporal magra se asocia con una menor morbilidad y mortalidad por ciertos trastornos de atrofia muscular. Además, otras circunstancias y afecciones están relacionadas y pueden causar trastornos de atrofia muscular. Por ejemplo, los estudios han demostrado que, en casos severos de dolor lumbar crónico, hay atrofia de los músculos paraespinales.

La atrofia muscular y otra atrofia tisular también se asocia con la edad avanzada. Se cree que la debilidad generalizada en la vejez se debe a la atrofia muscular. A medida que el cuerpo envejece, una proporción cada vez mayor de músculo esquelético es reemplazada por tejido fibroso. El resultado es una reducción significativa de la potencia muscular, el rendimiento y la resistencia.

La hospitalización a largo plazo debido a una enfermedad o lesión, o el descondicionamiento por desuso que se produce, por ejemplo, cuando se inmoviliza una extremidad, también puede conducir a la atrofia muscular o la atrofia de otros tejidos. Los estudios han demostrado que en los pacientes que sufren lesiones, enfermedades crónicas, quemaduras, traumatismos o cáncer, que están hospitalizados durante largos períodos de tiempo, se produce una atrofia muscular unilateral de larga duración y una disminución de la masa corporal.

Las lesiones o daños en el sistema nervioso central (SNC) también están asociados con la atrofia muscular y otros trastornos de desgaste. Las lesiones o daños en el SNC pueden ser causados, por ejemplo, por enfermedades, traumatismos o sustancias químicas. Algunos ejemplos son la lesión o daño del nervio central, la lesión o daño del nervio periférico y la lesión o daño de la médula espinal. En una realización, el daño o lesión del SNC comprende la enfermedad de Alzheimer (AD); ira (estado de ánimo); anorexia, anorexia nerviosa, anorexia asociada con el envejecimiento y/o asertividad (estado de ánimo).

En otra realización, el trastorno o afección es la atrofia muscular u otra atrofia tisular que se produce como resultado del alcoholismo. En una realización, la enfermedad, trastorno o afección debilitante que se está tratando está asociada con una enfermedad crónica. En algunas realizaciones, enfermedades o trastornos debilitantes, tales como caquexia; desnutrición, tuberculosis, lepra, diabetes, enfermedad renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, insuficiencia renal en etapa terminal, sarcopenia, enfisema, osteomalacia o miocardiopatía, pueden tratarse mediante los procedimientos divulgados en este documento. En algunas realizaciones, la atrofia se debe a la infección por enterovirus, virus de Epstein-Barr, herpes zoster, VIH, tripanosomas, influenza, Coxsackie, Rickettsia, Trichinella, esquistosoma o micobacterias y, en algunas realizaciones, se divulgan en este documento procedimientos de tratamiento de los mismos.

La caquexia es debilidad y pérdida de peso provocada por una enfermedad o como efecto secundario de una enfermedad. La caquexia cardíaca, es decir, una pérdida de proteínas musculares tanto del músculo cardíaco como del esquelético es una característica de la insuficiencia cardíaca congestiva. La caquexia por cáncer es un síndrome que se presenta en pacientes con tumores sólidos y neoplasias hematológicas y se manifiesta por pérdida de peso con agotamiento masivo tanto del tejido adiposo como de la masa muscular magra. La caquexia también se observa en el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la miopatía asociada al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y/o la debilidad/atrofia muscular es una manifestación clínica relativamente común del SIDA. Las personas con miopatía asociada al VIH o debilidad o atrofia muscular típicamente experimentan una pérdida de peso significativa, debilidad muscular generalizada o proximal, sensibilidad y atrofia muscular.

El trastorno o afección que se trata o previene en los procedimientos divulgados en este documento incluye tratar y/o reducir la gravedad, reducir la incidencia o reducir la patogénesis de la caquexia y/o caquexia asociada con el cáncer en un sujeto. En otra realización, el cáncer se selecciona de, pero no se limita a, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de vejiga, tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, ependimoma, meduloblastoma, neuroectodérmico primitivo supratentorial, tumores pineales, glioma hipotalámico, cáncer de mama, tumor carcinoide, carcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de vías biliares extrahepáticas, familia de tumores de Ewing (Pnet), tumor extracraneal de células germinales, cáncer de ojo, melanoma intraocular, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor de células germinales, tumor extragonadal trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de hipofaringe, carcinoma de células de los islotes, cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, linfoma relacionado con el SIDA, linfoma del sistema nervioso central (primario), linfoma cutáneo de células T, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no Hodgkin, mesotelioma maligno, melanoma, carcinoma de células de Merkel, carcinoma escamoso metastásico, mieloma múltiple, neoplasias de células plasmáticas, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer de orofaringe, osteosarcoma, cáncer epitelial de ovario, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, cáncer de páncreas exocrino, carcinoma de células de los islotes, cáncer de seno paranasal y de cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de feocromocitoma, cáncer de pituitaria, neoplasia de células plasmáticas, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer de recto, cáncer de células renales, cáncer de glándulas salivales, síndrome de Sézary, cáncer de piel, linfoma cutáneo de células T, cáncer de piel, Sarcoma de Kaposi, cáncer de piel, melanoma, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de testículo, timoma, cáncer maligno de tiroides, cáncer de uretra, cáncer de útero, sarcoma, cáncer inusual de la niñez, cáncer de vagina, cáncer de vulva, tumor de Wilms, o cualquier combinación de los mismos.

También se divulga que el trastorno o condición del procedimiento es cáncer en un sujeto, que incluye, pero no se limita a, reducción de la incidencia o gravedad o patogénesis de un cáncer en un sujeto, retrasar la progresión, prolongar la remisión o retrasar la aparición del cáncer en un sujeto. En algunas realizaciones, tales cánceres son dependientes de hormonas o están asociados con tejido reproductivo en hombres o mujeres, tales como el cáncer de próstata, ovario, mama, útero, testículo u otros. En una realización, el procedimiento proporciona el tratamiento de un precursor precanceroso o una lesión en un sujeto y/o la reducción de la incidencia de precursores precancerosos o lesiones en un sujeto. En algunas realizaciones, tales precursores precancerosos se encuentran en tejido sensible a hormonas o están asociados con tejido reproductivo en hombres o mujeres, como en la próstata, ovario, mama, útero, testículo u otros. En algunas realizaciones, tales precursores precancerosos comprenden cualquier neoplasia intraepitelial local, por ejemplo, de la próstata, el cuello uterino, etc. En algunas realizaciones, tales procedimientos son útiles para tratar neoplasias o preneoplasias, displasia o hiperplasia en un tejido, tales como en el tejido reproductivo en hombres o mujeres. En una realización, el cáncer es cáncer de próstata.

En una realización, el procedimiento proporciona el tratamiento y/o la prevención, incluida la reducción de la gravedad, la reducción de la incidencia y el retraso de la aparición del cáncer de pulmón, que en una realización preferida es el cáncer de pulmón de células no pequeñas. También se divulga, que el procedimiento proporciona el tratamiento y/o la prevención, incluida la reducción de la gravedad, la reducción de la incidencia, el retraso de la aparición de caquexia u otras afecciones que surgen como resultado del cáncer de pulmón en el sujeto, que en una realización preferida es cáncer de pulmón de células no pequeñas. También se divulga, que el procedimiento proporciona el tratamiento y/o la prevención, incluida la reducción de la gravedad, la reducción de la incidencia o la reducción de la patogénesis del cáncer. En otra realización, el cáncer incluye, pero no se limita a, tumores dependientes de andrógenos AR (malignos o benignos) tales como cáncer de próstata, cáncer de mama (masculino o femenino, operable o inoperable), cánceres de vejiga; cánceres de cerebro; tumores óseos, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer linfático, cáncer de riñón, cáncer de osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pene, cáncer de piel, cáncer de tiroides; y/o cánceres dependientes de hormonas.

En una realización, el trastorno o afección asociado con los procedimientos proporcionados en este documento es reducir las metástasis de cáncer en el hueso, por ejemplo, en términos de número de focos, tamaño de los focos o una combinación de los mismos.

También se divulga que el trastorno o afección asociado con los procedimientos de la presente invención es la hiperplasia prostática benigna (BPH). La "BPH (hiperplasia prostática benigna)" es un agrandamiento no maligno de la glándula prostática y es la anomalía proliferativa no maligna más común que se encuentra en cualquier órgano interno y la principal causa de morbilidad en el hombre adulto. La BPH se presenta en más del 75% de los hombres mayores de 50 años, alcanzando una prevalencia del 88% en la novena década. La BPH con frecuencia da como resultado una compresión gradual de la porción de la uretra que atraviesa la próstata (uretra prostática). Esto hace que los pacientes experimenten una necesidad frecuente de orinar debido al vaciado incompleto de la vejiga y la urgencia de orinar. La obstrucción del flujo urinario también puede conducir a una falta general de control sobre la micción, incluida la dificultad para iniciar la micción cuando se desea, así como la dificultad para prevenir el flujo urinario debido a la incapacidad para vaciar la orina de la vejiga, una condición conocida como incontinencia urinaria

por rebosamiento, que puede provocar obstrucción e insuficiencia urinarias. Por consiguiente, en el presente documento se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la hiperplasia prostática benigna (BPH) en un sujeto. También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir, que incluye todas las realizaciones abarcadas por el término prostatitis.

5 También se divulga, que el trastorno o afección de los procedimientos de tratamiento y/o prevención en este documento es uno o más síntomas asociados con una enfermedad del tracto respiratorio en un sujeto. Dichas enfermedades del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a, obstrucción de las vías respiratorias, apnea, asbestosis, asma, atelectasia, beriliosis, enfermedades bronquiales, bronquiectasias, bronquiolitis, bronquiolitis  
10 obliterante, neumonía organizativa, bronquitis, displasia broncopulmonar, resfriado común, tos, empiema, epiglotitis pleural, hemoptisis, hipertensión pulmonar, hiperventilación, síndrome de Kartagener, absceso pulmonar, enfermedades pulmonares, síndrome de aspiración de meconio, derrame pleural, pleuresía, neumonía, neumotórax, proteinosis alveolar pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, edema pulmonar, embolia pulmonar, enfisema pulmonar, fibrosis pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, hipersensibilidad respiratoria del recién nacido, infecciones del tracto respiratorio, rinoscleroma, síndrome de la cimitarra, síndrome respiratorio agudo  
15 severo, silicosis, apnea del sueño, estridor central, estenosis traqueal, granulomatosis de Wegener o tosferina.

También se divulga que el trastorno o afección de los procedimientos de tratamiento y/o prevención, que incluyen reducir la incidencia, retrasar el inicio o progresión, o reducir y/o eliminar, los síntomas asociados con una enfermedad otorrinolaringológica en un sujeto, tales enfermedades otorrinolaringológicas incluyen, entre otras, colesteatoma, oído medio, crup, sordera, epistaxis, pérdida de audición, hiperacusia, laberintitis, laringitis, laringomalacia, laringostenosis, mastoiditis, enfermedad de Meniere, obstrucción nasal, pólipos nasales, otitis, enfermedades otorrinolaringológicas, otosclerosis, faringitis, presbiacusia, absceso retrofaringeo, rinitis, sinusitis, tinnitus, amigdalitis, perforación de la membrana timpánica, neuronitis vestibular, parálisis de las cuerdas vocales o  
20 trastornos de la voz.

También se divulga, el trastorno o afección asociada con los procedimientos de la presente memoria es el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos causados por, o asociados con, un trastorno, alteración o desequilibrio hormonal. En particular, en una realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal comprende un exceso de una hormona. En otra realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal comprende una  
30 deficiencia de una hormona. En una realización, la hormona es una hormona esteroidea. En otra forma de realización, la hormona es un estrógeno. En otra forma de realización, la hormona es un andrógeno. En otra realización, la hormona es un glucocorticoide. En otra realización, la hormona es un corticosteroide. En otra realización, la hormona es hormona luteinizante (LH). En otra realización, la hormona es la hormona estimulante del foliculo (FSH). En otra realización, la hormona es cualquier otra hormona conocida en la técnica. En otra realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal está asociado con la menopausia. En otra realización, el trastorno, alteración o desequilibrio hormonal está asociado con andropausia, síntomas vasomotores andropáusicos, ginecomastia andropáusica, fuerza y/o función muscular, fuerza y/o función ósea e ira. En otra realización, la deficiencia de hormonas es el resultado de una manipulación específica, como un subproducto del tratamiento de  
40 una enfermedad o trastorno en el sujeto. Por ejemplo, la deficiencia de hormonas puede ser el resultado de la depleción de andrógenos en un sujeto, como terapia para el cáncer de próstata en el sujeto. Cada posibilidad representa una realización separada.

También se divulga, que el trastorno o afección asociado con los procedimientos de la presente memoria es el tratamiento o la prevención, incluida la reversión de los efectos adversos de la terapia de privación de andrógenos (ADT). También se divulga un procedimiento para la reversión, el tratamiento o la prevención de los efectos adversos de la ADT en un paciente que comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento o prevención una cantidad eficaz de un compuesto divulgado en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.  
50

También se divulga, que se proporciona un procedimiento para la terapia de reemplazo hormonal en un paciente (es decir, uno que padece una afección dependiente de andrógenos). Por ejemplo, las afecciones dependientes de andrógenos que pueden tratarse con los compuestos y/o composiciones que se divulgan en el presente documento, que comprenden los procedimientos divulgados en este documento, incluyen aquellas afecciones que están  
55 asociadas con el envejecimiento, hipogonadismo, sarcopenia, eritropoyesis disminuida, osteoporosis y cualquier otra afección dependiente con niveles bajos de andrógenos (por ejemplo, testosterona) o estrógenos. En una realización, las afecciones dependientes de andrógenos que pueden tratarse con los compuestos y/o composiciones como se divulgan en este documento, pueden comprender afecciones caracterizadas por niveles elevados de andrógenos o estrógenos, que incluyen hirsutismo, infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, carcinoma endometrial, cáncer de mama, calvicie de patrón masculino, cáncer de próstata, cáncer testicular y otros, como sabrá un experto en la técnica. Para tales afecciones, al sujeto se le puede administrar un SARM como se describe en el presente documento, solo o en combinación con otro agente terapéutico, como apreciará un experto en la técnica.  
60

Los estudios que involucran a pacientes con lesiones de la médula espinal (SCI) han demostrado que los neurotransmisores centrales pueden estar alterados después de SCI causando disfunción del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, cuya alteración condujo a una disminución significativa en los niveles de testosterona y otras  
65

hormonas. Las SCI u otras enfermedades o traumas agudos incluyen característicamente un catabolismo elevado junto con la actividad anabólica disminuida que resulta en una condición que es propensa a la pérdida de tejido corporal magro, que a menudo se acompaña de una utilización alterada de nutrientes. Los efectos de la pérdida de masa corporal magra incluyen el desarrollo de heridas y mecanismos de curación deteriorados, lo que agrava aún más el problema. Debido a la mala nutrición y las proteínas combinadas con la inmovilización, los pacientes con lesión de la médula espinal tienen un alto riesgo de úlceras por presión.

También se divulga que el trastorno o afección asociada con los procedimientos de la presente invención es el tratamiento de una amplia variedad de lesiones del SNC. La lesión del SNC puede referirse, en una realización, a una ruptura de la membrana de una célula nerviosa, o, en otra realización, a la incapacidad del nervio para producir y propagar impulsos nerviosos, o en otra realización, a la muerte de la célula. Una lesión incluye daño que afecta directa o indirectamente el funcionamiento normal del SNC. La lesión puede ser un daño estructural, físico o mecánico y puede ser causada por un impacto físico, como en el caso de un aplastamiento, compresión o estiramiento de las fibras nerviosas. Alternativamente, la membrana celular puede ser destruida o degradada por una enfermedad, un desequilibrio químico o un mal funcionamiento fisiológico tal como anoxia (por ejemplo, accidente cerebrovascular), aneurisma o reperfusión. Una lesión del SNC incluye, por ejemplo y sin limitación, daño a las células ganglionares de la retina, una lesión cerebral traumática, una lesión relacionada con un accidente cerebrovascular, una lesión relacionada con un aneurisma cerebral, una lesión de la médula espinal, que incluye monoplejía, diplejía, paraplejía, hemiplejía y cuadriplejía, un trastorno neuroproliferativo o síndrome de dolor neuropático. Con una lesión en la médula espinal de un mamífero, se rompen las conexiones entre los nervios de la médula espinal. Estas lesiones bloquean el flujo de impulsos nerviosos para los tractos nerviosos afectados por la lesión, con el consiguiente deterioro de la función sensorial y motora. Las lesiones de la médula espinal pueden surgir de la compresión u otra contusión de la médula espinal, o por aplastamiento o corte de la médula espinal. Un corte de la médula espinal, también denominado en este documento como una "transección", puede ser un corte completo o puede ser un corte incompleto de la médula espinal. En algunas realizaciones, las lesiones o daños en el SNC pueden estar asociados con trastornos de atrofia muscular. Las lesiones o daños en el SNC pueden ser causados, por ejemplo, por enfermedades, traumatismos o sustancias químicas. Algunos ejemplos son la lesión o daño del nervio central, la lesión o daño del nervio periférico y la lesión o daño de la médula espinal. Estos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de los nervios craneales tales como parálisis de campana, enfermedades de los nervios craneales, hemiatrofia facial, neuralgia facial, enfermedades del nervio glossofaríngeo, síndrome de Moebius o neuralgia del trigémino.

En algunas realizaciones, las enfermedades desmielinizantes comprenden adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Canavan, enfermedad desmielinizante, esclerosis cerebral difusa de Schilder, células de leucodistrofia-globoide, leucodistrofia metacromática, esclerosis múltiple o neuromielitis óptica. En algunas realizaciones, las malformaciones del sistema nervioso comprenden malformación de Arnold-Chiari, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, encefalocele, neuropatías hereditarias motoras y sensoriales, displasia septoóptica, espina bífida oculta o diastrofismo espinal. En algunas realizaciones, las manifestaciones neurológicas comprenden agnosia, amnesia, anomia, afasia, apraxias, dolor de espalda, síndrome de Brown-Sequard, ataxia cerebelosa, corea, trastornos de la comunicación, confusión, mareos, dislexia, distonía, parálisis facial, fasciculación, trastornos de la marcha, dolor de cabeza neurológico, hemiplejía, trastornos de la memoria, retraso mental, mutismo, mioclonías, dolor de cuello, trastorno del aprendizaje no verbal, trastornos del olfato, dolor, parálisis, miembro fantasma, prosopagnosia, cuadriplejía, convulsiones, espasmos, trastornos del habla, sinestesia discinesia tardía, trastornos del gusto, tortícolis, temblor, trismo, inconsciencia o vértigo. En algunas realizaciones, las enfermedades neuromusculares comprenden, esclerosis lateral amiotrófica, neuritis del plexo braquial, neuropatías del plexo braquial, parálisis bulbar, síndrome del túnel carpiano, síndrome del túnel cubital, neuropatías diabéticas, disautonomía, síndrome de Guillain-Barre, neuropatías hereditarias sensoriales y autónomas, síndrome de Miller Fisher, enfermedad de neuronal motora, atrofia muscular, miastenia grave espinal, miopatías, síndromes de compresión nerviosa estructural y congénita, neuralgia, enfermedades neuromusculares, parálisis, enfermedades periódicas familiares del sistema nervioso periférico, síndrome de Poem, polineuropatías, polirradiculopatía, enfermedad de Refsum, ciática, atrofas musculares espinales de la infancia, síndrome de la persona rígida, síndrome de salida torácica, o síndromes de compresión del nervio cubital.

El trastorno o afección asociado con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, retrasar el inicio o progresión, o la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con una enfermedad oftálmica en un sujeto.

En algunas realizaciones, las enfermedades oftálmicas comprenden retinopatía externa oculta zonal aguda, síndrome de Adie, albinismo, amaurosis ocular, fugaz, ambliopía, aniridia, anisocoria, anoftalmos, afaquia, astigmatismo, blefaritis, blefaroptosis, blefaroespasmo, ceguera, cataratas, chalazión, coriorretinitis, coroideremia, coloboma, defectos en la visión del color, conjuntivitis, enfermedades corneales, distrofias corneales, edema corneal, úlcera corneal, retinopatía diabética, diplopía, distiquiasis, síndrome del ojo seco, síndrome de retracción de Duane, ectropión, entropión, esotropía, síndrome de exfoliación, exotropía, hemorragia ocular, neoplasias oculares, enfermedades de los párpados, flotadores, síndrome de fibrosis general, glaucoma, atrofia giratoria, hemianopsia, síndrome de Hermanski-Pudlak, orzuelo, síndrome de Horner, hipermetropía, hipema, iritis, síndrome de Kearns-Sayer, queratitis, queratocono, enfermedades del aparato lagrimal, obstrucción del conducto lagrimal, enfermedades

del cristalino, degeneración macular, microftalmos, miopía, nistagmo, trastornos patológicos de motilidad ocular, enfermedades del nervio oculomotor, oftalmoplejía, atrofia óptica, enfermedades del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatía óptica, celulitis orbitaria, papiledema, anomalía de Peter, presbicia, terigios, trastornos de la pupila, errores de refracción, desprendimiento de retina, enfermedades de la retina, oclusión de la vena retiniana, retinitis pigmentosa, retinopatía del prematuro, retinosquiasis, escleritis, escotoma, estrabismo, queratitis punteada superficial de Thygeson, tracoma, uveítis, síndrome del punto blanco, trastornos de la visión o trastornos del vítreo.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o progresión, o la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con una enfermedad del sistema nervioso en un sujeto, tal enfermedades del sistema nervioso, incluidas, entre otras, enfermedades del sistema nervioso autónomo, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades de los nervios craneales, enfermedades desmielinizantes, malformaciones del sistema nervioso, manifestaciones neurológicas o enfermedades neuromusculares. En otra realización, las enfermedades del sistema nervioso autónomo comprenden causalgia o distrofia simpática refleja. En otra realización, las enfermedades del sistema nervioso central comprenden enfermedad de Alzheimer, aracnoiditis, absceso cerebral, isquemia cerebral, infecciones del sistema nervioso central, parálisis cerebral, trastornos cerebrovasculares, degeneración ganglionar corticobasal (CBGD), síndrome de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Dandy-Walker, demencia, encefalitis, encefalomielitis, epilepsia, estado hipogonadal y/o hipermetabólico inducido por epilepsia, temblor esencial, ataxia de Friedreich, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, síndrome de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Huntington, hidrocefalia, hipoxia, insomnio, ataque isquémico, kuru, síndrome de Landau-Kleffner, enfermedad de cuerpos de Lewy, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de Meige, meningitis, meningitis bacteriana, vira, trastornos por migraña, trastornos de movimiento, atrofia multisistémica, mielitis, atrofia olivopontocerebelosas, enfermedad de Parkinson, trastornos parkinsonianos, poliomielitis, síndrome postpoliomielitis, enfermedades priónicas, pseudotumor cerebral, síndrome de Shy-Drager, espasmos, enfermedades de la medula espinal infantil, parálisis supranuclear, siringomielia, enfermedades talámicas, trastornos de tics, síndrome de Tourette o síndrome uveomeningoencefálico. En algunas realizaciones, la enfermedad del sistema nervioso central es un estado hipogonadal inducido por fibrosis quística. En una realización, los procedimientos para tratar a un sujeto con una enfermedad del sistema nervioso abarcan el tratamiento de cualquier condición secundaria en el sujeto, que surja debido a que el sujeto tiene una enfermedad del sistema nervioso, algunas de las cuales se describen en este documento.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento de la caída del cabello, alopecia, alopecia androgénica, alopecia areata, alopecia secundaria a quimioterapia, alopecia secundaria a radioterapia, alopecia inducida por cicatrización o alopecia inducida por estrés. En una realización, la "pérdida de cabello" o "alopecia" se refiere a la calvicie como en el tipo muy común de calvicie de patrón masculino. La calvicie generalmente comienza con la caída del cabello en un parche en el cuero cabelludo y, a veces, progresa hasta la calvicie completa e incluso la pérdida del vello corporal. La caída del cabello afecta tanto a hombres como a mujeres.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o progresión, o la reducción y/o eliminación de los síntomas asociados con una infección en un sujeto. En algunas realizaciones, las infecciones comprenden actinomicosis, anaplasmosis, carbunco, aspergilosis, bacteriemia, micosis bacterianas, infecciones por Bartonella, botulismo, brucelosis, infecciones por Burkholderia, infecciones por Campylobacter, candidiasis, enfermedad por arañazo de gato, infecciones por clamidia, cólera, infecciones por clostridium, Coccidioidomicosis, infección cruzada, criptococosis, dermatomicosis, difteria, ehrlichiosis, infecciones por *Escherichia coli*, fascitis necrotizante, infecciones por Fusobacterium, gangrena gaseosa, infecciones bacterianas gramnegativas, infecciones bacterianas grampositivas, histoplasmosis, impétigo, infecciones por Klebsiella, legionelosis, lepra, leptospirosis, infecciones por listeria, enfermedad de Lyme, maduromicosis, melioidosis, infecciones por micobacterias, infecciones por micoplasma, micosis, infecciones por Nocardia, onicomicosis, peste, infecciones por neumocócicas, infecciones por Pseudomonas, psitacosis, fiebre q, fiebre por mordedura de rata, fiebre recurrente, fiebre reumática, infecciones por Rickettsia, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, infecciones por Salmonella, escarlatina, tifus de los matorrales, sepsis, enfermedades de transmisión sexual, infecciones estafilocócicas, infecciones estreptocócicas, tétanos, enfermedades transmitidas por garrapatas, tuberculosis, tularemia, fiebre tifoidea, tifus, transmitidas por piojos, infecciones por Vibrio, pian, infecciones por Yersinia, zoonosis, zigomicosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, infecciones por Adenoviridae, infecciones por alfavirus, infecciones por arbovirus, enfermedad de Borna, infecciones por Bunyaviridae, infecciones por Caliciviridae, varicela, infecciones por coronavirus, infecciones por coxsackievirus, infecciones por citomegalovirus, dengue, infecciones por virus del ADN, etima, encefalitis contagiosa, arbovirus, infecciones por virus de Epstein-Barr, eritema infeccioso, infecciones por hantavirus, fiebres hemorrágicas, hepatitis viral, herpes simple humano viral, herpes zoster, herpes zoster ótico, infecciones por Herpesviridae, mononucleosis infecciosa, fiebre humana de Lassa, sarampión, molusco, contagio, paperas, infecciones por Paramyxoviridae, fiebre por flebotomos, infección por poliomavirus, rabia, infecciones por virus respiratorio sincitial, fiebre del valle del Rift, infecciones por virus de ARN, rubéola, enfermedades por virus lentos, viruela, panencefalitis esclerosante subaguda, infecciones por virus tumorales, verrugas, fiebre del Nilo occidental, enfermedades virales, fiebre amarilla, amebiasis, anisakiasis, ascariasis, babesiosis, infecciones por blastocystis hominis, picadura de insecto, infecciones por cestodos, enfermedad de Chagas, criptosporidiosis, ciclosporiasis, cisticercosis,

dientamoebiasis, difilobotriasis, dracunculiasis, equinococosis, infestaciones ectoparasitarias, filariosis, giardiasis, helmintiasis, infecciones por anquilostomas, larva migrans, leishmaniosis, infestaciones de piojos, loiasis, malaria, infestaciones de ácaros, miasis, oncocercosis, infecciones por protozoos, sarna, esquistosomiasis, enfermedades de la piel, parasitarias, strongiloidiasis, teniasis, toxocariasis, toxoplasmosis, triquinosis, infecciones por tricomonas, tripanosomiasis, tripanosomiasis, infecciones africanas o lombrices.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o la progresión, o la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con una enfermedad del sistema digestivo en un sujeto, incluyendo, pero no limitado a, enfermedad gastrointestinal. En algunas realizaciones, las enfermedades gastrointestinales comprenden poliposis coli adenomatosa, síndrome de Alagille, enfermedades del ano, apendicitis, esófago de Barrett, atresia biliar, enfermedades del tracto biliar, enfermedad de Caroli, enfermedad celiaca, colangitis, colecistitis, colelitiasis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trastornos de la deglución, úlcera duodenal, disentería, enterocolitis pseudomembranosa, acalasia esofágica, atresia esofágica, esofagitis, insuficiencia pancreática exocrina, hígado graso, incontinencia fecal, gastritis, gastritis hipertrófica, gastroenteritis, reflujo gastroesofágico, gastroparesia, hemorroides, trombosis de la vena hepática, hepatitis, hepatitis crónica, hernia diafragmática, hernia hiatal, enfermedad de Hirschsprung, hipertensión, enfermedades portales inflamatorias del intestino, enfermedades intestinales, neoplasias intestinales, displasia neuronal intestinal, obstrucción intestinal, síndrome de intestino irritable, intolerancia a la lactosa, cirrosis hepática, enfermedades hepáticas, divertículo de Meckel, enfermedades pancreáticas, neoplasias pancreáticas, pancreatitis, úlcera péptica, síndrome de Peutz-Jeghers, proctitis, enfermedades rectales, prolapso rectal, síndrome del intestino corto, fístula traqueoesofágica, enfermedad de Whipple o síndrome de Zollinger-Ellison.

En algunas realizaciones, las enfermedades estomatognáticas comprenden anquiloglosia, bruxismo, síndrome de boca ardiente, queilitis, querubismo, labio leporino, quiste dentígero, gingivitis, glositis, herpes labial migratorio benigno, angina de Ludwig, macroglosia, síndrome de Melkersson-Rosenthal, enfermedades periodontales, síndrome de Pierre Robin, prognatismo, enfermedades de las glándulas salivales, sialorrea, estomatitis, aftosa, trastornos de la articulación temporomandibular, síndrome de disfunción de la articulación temporomandibular o xerostomía.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o la progresión, o la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con una enfermedad urológica y/o genital masculino en un sujeto. En algunas realizaciones, una enfermedad urológica y/o genital masculina comprende una enfermedad antimembrana basal glomerular, balanitis, extrofia de la vejiga, neoplasias de la vejiga, criptorquidia, cistitis intersticial, diabetes insípida nefrogénica, epididimitis, gangrena de Fournier, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hematospermia, hematuria, síndrome urémico hemolítico, hidronefrosis, hipospadias, impotencia, infertilidad, cálculos renales, insuficiencia renal aguda, insuficiencia renal crónica, necrosis tubular renal aguda, riñón esponja medular, riñón displásico multiquístico, nefritis hereditaria, nefrosis, síndrome nefrótico, nicturia, oliguria, enfermedades del pene, induración del pene, neoplasias del pene, fimosis, priapismo, enfermedades prostáticas, hiperplasia prostática benigna, neoplasias prostáticas, proteinuria, pielonefritis, enfermedad de Reiter, obstrucción de la arteria renal, torsión del cordón espermático, enfermedades testiculares, estenosis uretral, uretritis, retención urinaria, infecciones del tracto urinario, trastornos de la micción, enfermedades urológicas y genitales masculinas, enfermedades urológicas, varicocele, reflujo vesico o uretral.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o progresión, o la reducción y/o eliminación de los síntomas asociados con un trastorno dermatológico en un sujeto. En algunas realizaciones, los trastornos dermatológicos comprenden acné, queratosis actínica, alopecia, alopecia androgénica, alopecia areata, alopecia secundaria a quimioterapia, alopecia secundaria a radioterapia, alopecia inducida por cicatrización, alopecia inducida por estrés, angioma, pie de atleta, prurito acuagénico, dermatitis atópica, calvicie, carcinoma de células basales, úlceras de decúbito, enfermedad de Behcet, blefaritis, forúnculo, enfermedad de Bowen, penfigoide bulloso, aftas, ántrax, celulitis, cloracné, dermatitis crónica de manos y pies, dishidrosis, herpes labial, dermatitis de contacto, erupción progresiva, caspa, dermatitis, dermatitis herpetiforme, dermatofibroma, dermatitis del pañal, eccema, epidermólisis ampollosa, erisipela, eritrodermia, ampolla por fricción, verruga genital, hidradenitis supurativa, urticaria, hiperhidrosis, ictiosis, impétigo, tiña inguinal, sarcoma de Kaposi, queloide, queratoacantoma, queratosis pilar, infección por piojos, líquen plano, líquen simple crónico, lipoma, linfadenitis, melanoma maligno, melasma, miliaria, molusco contagioso, dermatitis numular, enfermedad de Paget del pezón, pediculosis, pénfigo, dermatitis perioral, fotoalergia, fotosensibilidad, pitiriasis rosada, pitiriasis rubra pilaris, psoriasis, enfermedad de Raynaud, gusano anular, rosácea, sarna, escleroderma, quiste sebáceo, queratosis seborreica, dermatitis seborreica, culebrilla, cáncer de piel, acrocordones, venas de araña, carcinoma de células escamosas, dermatitis por estasis, picadura de garrapata, Tinea barbae, Tinea capitis, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea unguium, Tinea versicolor, Tinea tungiasis, vitiligo o verrugas.

También se divulga el tratamiento y/o la prevención de un trastorno dermatológico, tal como una herida o una quemadura. En algunas realizaciones, se encuentran heridas y/o úlceras que sobresalen de la piel o en una

superficie mucosa o como resultado de un infarto en un órgano. Una herida puede ser el resultado de un defecto de tejido blando o una lesión o de una afección subyacente. En una realización, el término "herida" denota una lesión corporal con alteración de la integridad normal de las estructuras del tejido. El término también pretende abarcar los términos "llaga", "lesión", "necrosis" y "úlceras". En una realización, el término "llaga" se refiere a cualquier lesión de la piel o membranas mucosas y el término "úlceras" se refiere a un defecto local, o excavación, de la superficie de un órgano o tejido, que se produce por desprendimiento de tejido necrótico. La lesión generalmente se relaciona con cualquier defecto tisular. La necrosis está relacionada con el tejido muerto resultante de una infección, lesión, inflamación o infarto. Todos estos están englobados por el término "herida", que denota cualquier herida en cualquier etapa particular del proceso de cicatrización, incluida la etapa antes de que se inicie la cicatrización o incluso antes de que se realice una herida específica como una incisión quirúrgica (tratamiento profiláctico).

Ejemplos de heridas que pueden prevenirse y/o tratarse son, por ejemplo, heridas asépticas, heridas contusas, heridas incisivas, heridas laceradas, heridas no penetrantes (es decir, heridas en las que no hay rotura de la piel, pero hay lesión a estructuras subyacentes), heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas punzantes, heridas sépticas, heridas subcutáneas, etc. Ejemplos de llagas son llagas por decúbito, aftas bucales, llagas cromadas, herpes labial, llagas por presión, etc., ejemplos de úlceras son, por ejemplo, úlcera péptica, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlcera gotosa, úlcera diabética, úlcera isquémica hipertensiva, úlcera por estasis, úlcera crural (úlcera venosa), úlcera sublingual, úlcera submucosa, úlcera sintomática, úlcera trófica, úlcera tropical, úlcera venérea, por ejemplo, causada por gonorrea (incluidas uretritis, endocervitis y proctitis). Las afecciones relacionadas con heridas o llagas que pueden tratarse con éxito son quemaduras, ántrax, tétanos, gangrena gaseosa, escarlatina, erisipela, sicosis de la barba, foliculitis, impétigo contagioso o impétigo bullosa, etc. Existe una cierta confusión entre el uso de los términos "herida" y "úlceras" y "herida" y "llaga" y, además, los términos se utilizan a menudo al azar. Por lo tanto, como se mencionó anteriormente, en el presente contexto el término "heridas" abarca el término "úlceras", "lesión", "llaga" e "infarto", y los términos se usan indiscriminadamente a menos que se indique lo contrario.

Los tipos de heridas a tratar también incluyen, pero no se limitan a, i) heridas generales tales como, por ejemplo, heridas quirúrgicas, traumáticas, infecciosas, isquémicas, térmicas, químicas y ampollas; ii) heridas específicas de la cavidad bucal tales como, por ejemplo, heridas posteriores a la extracción, heridas endodónticas especialmente en relación con el tratamiento de quistes y abscesos, úlceras y lesiones de origen bacteriano, viral o autoinmunológico, heridas mecánicas, químicas, térmicas, infecciosas y liquenoides, úlceras por herpes, estomatitis aftosa, gingivitis ulcerosa necrotizante aguda y síndrome de boca ardiente son ejemplos específicos; y iii) heridas en la piel tales como, por ejemplo, neoplasias, quemaduras (por ejemplo, químicas, térmicas), lesiones (bacterianas, virales, autoinmunológicas), mordeduras e incisiones quirúrgicas. Otra forma de clasificar las heridas es como i) pequeña pérdida de tejido debido a incisiones quirúrgicas, abrasiones y mordeduras menores, o como ii) pérdida significativa de tejido. Este último grupo incluye úlceras isquémicas, llagas por presión, fístulas, laceraciones, mordeduras graves, quemaduras térmicas y heridas en el sitio donante (en tejidos blandos y duros) e infartos. También se divulga que, la herida que se va a prevenir y/o tratar se selecciona del grupo que consiste en heridas asépticas, infartos, heridas contusas, heridas incisivas, heridas laceradas, heridas no penetrantes, heridas abiertas, heridas penetrantes, heridas perforantes, heridas punzantes, heridas sépticas y heridas subcutáneas. Otras heridas importantes son las heridas tales como úlceras isquémicas, llagas por presión, fístulas, mordeduras severas, quemaduras térmicas y heridas en la zona donante.

También se divulga el uso de los compuestos SARM como se describe en el presente documento y/o las composiciones son útiles en la cicatrización de heridas como complemento de la fisioterapia/rehabilitación, como agente anabólico. En otra realización, los procedimientos y composiciones que se describen en el presente documento son útiles para promover la curación de lesiones del ligamento cruzado anterior (ACL) o del ligamento cruzado medial (MCL), o para acelerar la recuperación después de cirugía de ACL o MCL. En otra realización, los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento son útiles para mejorar el rendimiento deportivo. En otra realización, los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento son útiles para tratar quemaduras. En otra realización, los procedimientos y composiciones descritos en este documento son útiles para estimular el recrecimiento del cartílago. En otra realización, los procedimientos y composiciones como se describe en este documento son útiles para prevenir, tratar o revertir el catabolismo asociado con enfermedad crítica prolongada, disfunción pulmonar, dependencia del ventilador, envejecimiento, SIDA, trauma, cirugía, insuficiencia cardíaca congestiva, miopatía cardíaca, quemaduras, cáncer, EPOC. En otra realización, los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento son útiles para prevenir o revertir el catabolismo de proteínas debido a un trauma. En otra realización, los procedimientos y composiciones descritos en este documento son útiles como a) complemento de la terapia de cauterización (láser o radio) que se usa en cirugía para promover la cicatrización de heridas, b) complemento de la crioterapia para promover la cicatrización de heridas, c) complemento de la quimioterapia para prevenir efectos secundarios tales como alopecia, hipogonadismo, atrofia muscular, osteopenia, osteoporosis, sarcopenia, aumento de LDL, TG o colesterol total, disminución de HDL. En otra realización, las composiciones descritas en el presente documento son útiles en un estado catabólico crónico (coma, estados de atrofia, inanición, trastornos alimentarios); fractura ósea y daño muscular concomitantes; enfermedad crítica en la que es evidente la atrofia muscular u ósea; y/o enfermedades y trastornos del tejido conjuntivo Las úlceras isquémicas y las llagas por presión son heridas que normalmente sólo cicatrizan muy lentamente y, especialmente en tales casos, una curación mejorada y más rápida es, por supuesto, de gran importancia para el

paciente. Además, los costes implicados en el tratamiento de pacientes que padecen tales heridas se reducen notablemente cuando se mejora la cicatrización y se produce más rápidamente.

Las heridas del sitio donante son heridas que, por ejemplo, ocurren en relación con la eliminación de tejido duro de una parte del cuerpo a otra parte del cuerpo, por ejemplo, en relación con el trasplante. Las heridas resultantes de tales operaciones son muy dolorosas y, por lo tanto, una curación mejorada es lo más valioso. El término "piel" se usa en un sentido muy amplio abarcando la capa epidérmica de la piel y en aquellos casos en los que la superficie de la piel está más o menos lesionada también la capa dérmica de la piel. Aparte del estrato córneo, la capa epidérmica de la piel es la capa externa (epitelial) y la capa más profunda de tejido conectivo de la piel se llama dermis.

También se divulga un procedimiento para promover la curación de lesiones del ligamento cruzado anterior (ACL) o del ligamento cruzado medial (MCL), o acelerar la recuperación después de cirugía de ACL o MCL. En algunas realizaciones, las quemaduras están asociadas con niveles reducidos de testosterona y el hipogonadismo está asociado con una cicatrización retardada de la herida. En una realización, los procedimientos proporcionan el tratamiento de un sujeto que sufre una herida o una quemadura.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o la progresión, o la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con un trastorno endocrino.

En algunas realizaciones, los trastornos endocrinos comprenden acromegalia, enfermedad de Addison, enfermedades de las glándulas suprarrenales, hiperplasia suprarrenal, síndrome congénito de insensibilidad a los andrógenos, hipotiroidismo congénito, síndrome de Cushing, diabetes insípida, diabetes mellitus, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, cetoacidosis diabética, síndrome de Sella vacío, neoplasias de las glándulas endocrinas, enfermedades del sistema endocrino, gigantismo, trastornos gonadales, enfermedad de Graves, hermafroditismo, hiperaldosteronismo, coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico, hiperpituitarismo, hiperprolactinemia, hipertiroidismo, hipogonadismo, hipopituitarismo, hipotiroidismo, Síndrome de Kallmann, Síndrome de Nelson, enfermedades paratiroideas, enfermedades pituitarias, poliendocrinopatías autoinmunes, pubertad retrasada, pubertad precoz, osteodistrofia renal, enfermedades tiroideas, síndrome de resistencia a la hormona tiroidea, neoplasias tiroideas, nódulo tiroideo, tiroiditis, tiroiditis autoinmune, tiroiditis subaguda o Síndrome de Wolfram.

El "hipogonadismo" es una condición que resulta de o se caracteriza por una actividad funcional anormalmente disminuida de las gónadas, con retraso del crecimiento y desarrollo sexual. En una realización, se divulga el tratamiento, la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o la progresión, o la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con la enfermedad urogenital y/o la fertilidad en un sujeto. En algunas realizaciones, las enfermedades urogenitales y/o las enfermedades de la fertilidad comprenden aborto, adherencias espontáneas pélvicas, candidiasis vulvovaginal, depresión posparto, diabetes gestacional, dispareunia, distocia, eclampsia, endometriosis, muerte fetal, retraso del crecimiento fetal, membranas fetales, ruptura prematura, enfermedades genitales femeninas, neoplasias genitales femeninas, mola hidatidiforme, hiperémesis gravídica, infertilidad, quistes ováricos, torsión ovárica, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedades placentarias, insuficiencia placentaria, síndrome de ovario poliquístico, polihidramnios, hemorragia posparto, complicaciones del embarazo, embarazo ectópico, prurito vulvar, trastornos puerperales, infección puerperal, salpingitis, neoplasias trofoblásticas, incompetencia del cuello uterino, inversión uterina, prolapso uterino, enfermedades vaginales, enfermedades vulvares, liquen escleroso vulvar.

También se divulga la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con un estado hipogonadal en un sujeto. En algunas realizaciones, el hipogonadismo está causado por tratamientos que alteran la secreción de hormonas de las glándulas sexuales tanto en mujeres como en hombres. En algunas realizaciones, el hipogonadismo puede ser "primario" o "central". En el hipogonadismo primario, los ovarios o los testículos no funcionan correctamente. En algunas realizaciones, el hipogonadismo puede inducirse mediante cirugía, radiación, trastornos genéticos y de desarrollo, enfermedad hepática y renal, infección o ciertos trastornos autoinmunitarios. En algunas realizaciones, la menopausia es una forma de hipogonadismo. La menopausia puede causar, en algunas realizaciones, amenorrea, sofocos, sequedad vaginal o irritabilidad debido a la caída de los niveles de estrógenos en la mujer. También se divulga el tratamiento o la reducción de los síntomas de la menopausia.

También se divulga el tratamiento de la fibrosis quística y los estados hipogonadales inducidos como resultado de la fibrosis quística; epilepsia y estados hipogonadales y/o hipermetabólicos inducidos como consecuencia de la misma; angioedema hereditario, lupus eritematoso y disminución de la BMD como consecuencia de los mismos; así como otros estados hipogonadales.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o la progresión, o la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con la enfermedad hémica y/o linfática en un sujeto. En algunas realizaciones, las enfermedades hémicas y/o linfáticas comprenden afibrinogenemia, anemia, anemia aplásica,

anemia hemolítica, anemia congénita no esferocítica, anemia megaloblástica, anemia perniciosa, anemia falciforme, hiperplasia angioliñoide con eosinofilia, deficiencia de antitrombina III, síndrome de Bernard-Soulier, trastornos de coagulación de la sangre, trastornos de las plaquetas sanguíneas, síndrome del nevo con ampolla de goma azul, síndrome de Chediak-Higashi, crioglobulinemia, coagulación intravascular diseminada, eosinofilia, enfermedad de Erdheim-Chester, eritroblastosis fetal, síndrome de Evans, deficiencia del factor V, deficiencia del factor VII, deficiencia del factor X, deficiencia del factor XI, deficiencia del factor XII, anemia de Fanconi, hiperplasia de los ganglios linfáticos gigantes, enfermedades hematológicas, hemoglobinopatías, hemoglobinuria paroxística, hemofilia a, hemofilia b, enfermedad hemorrágica del recién nacido, histiocitosis, histiocitosis de células de Langerhans, histiocitosis de células no de Langerhans, síndrome de Job, leucopenia, linfadenitis, linfangioleiomiomatosis, linfedema, metahemoglobinemia, síndromes mielodisplásicos, mielofibrosis, metaplasia mioide, trastornos mieloproliferativos, neutropenia, paraproteinemias, deficiencia de la reserva de almacenamiento de plaquetas, policitemia vera, deficiencia de proteína c, deficiencia de proteína s, púrpura trombocitopénica, púrpura trombótica trombocitopénica, isoimmunización Rh, sarcoidosis, sarcoidosis esferocitosis, rotura esplénica, talasemia, trombostenia, trombocitopenia, macroglobulinemia de Waldenström o enfermedad de Von Willebrand.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye tratamiento y/o prevención, que incluye reducción de la incidencia, retraso del inicio o la progresión, o reducción y/o eliminación de los síntomas asociados con una enfermedad congénita, hereditaria o neonatal en un sujeto. En algunas realizaciones, las enfermedades congénitas, hereditarias y neonatales comprenden síndrome de Aicardi, síndrome de banda amniótica, anencefalia, síndrome de Angelman, ataxia telangiectasia, síndrome de Bannayan-Zonana, síndrome de Barth, síndrome de nevo de células basales, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome de Bloom, síndrome branquio-oto-renal, síndrome de ojo de gato, síndrome de carga de gigantismo cerebral, anomalías del cromosoma 16, anomalías del cromosoma 18, anomalías del cromosoma 20, anomalías del cromosoma 22, síndrome de Costello, síndrome de Cri-du-Chat, síndrome de Currarino, fibrosis quística, síndrome de-Lange, trisomía distal 10q, síndrome de Down, displasia ectodérmica, síndrome de alcoholismo fetal, enfermedades fetales, transfusión fetofetal, síndrome de cromosoma X frágil, síndrome de Freeman-Sheldon, gastrosquisis, enfermedades genéticas innatas, hernia umbilical, holoprosencefalia, incontinencia pigmentaria, síndrome de Ivemark, Síndrome de Jacobsen, ictericia, síndrome de Klinefelter, síndrome de Larsen, síndrome de Laurence-Moon, lisencefalia, microcefalia, monosomía 9p, síndrome uña-rótula, neurofibromatosis, lipofuscinosis ceroides neuronal, síndrome de Noonan, síndrome de Ochoa (síndrome urofacial, hidronefrosis con expresión facial peculiar), síndrome oculocerebrorenal, síndrome de Pallister-Killian, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Proteus, síndrome del vientre en ciruela pasa, Síndrome de Rett, síndrome de Robinow, síndrome de Rubinstein-Taybi, esquizencefalia, situs inversus, síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Smith-Magenis, síndrome de Sturge-Weber, sífilis congénita, tricodistrofia, síndrome de cromosoma triple-X, trisomía 13 (síndrome de Patau), trisomía 9, síndrome de Turner, gemelos, siameses, síndrome de Usher, síndrome de Waardenburg, síndrome de Werner o síndrome de Wolf-Hirschhorn.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o progresión, o reducción y/o eliminación de los síntomas asociados con una enfermedad del tejido conectivo en un sujeto. En algunas realizaciones, las enfermedades del tejido conectivo comprenden espondilitis anquilosante, síndrome de Ehlers-Danlos, púrpura de Henoch-Schonlein, enfermedad de Kawasaki, síndrome de Marfan, poliarteritis nodosa, polimiositis, artritis psoriásica, artritis reactiva, artritis reumatoide, esclerodermia, síndrome de Sjogren, enfermedad de Still, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Takayasu o granulomatosis de Wegener.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o progresión, o reducción y/o eliminación de los síntomas asociados con una enfermedad metabólica en un sujeto. En algunas realizaciones, las enfermedades metabólicas comprenden desequilibrio ácido-base, acidosis, alcalosis, alcaptonuria, alfa-manosidosis, errores innatos del metabolismo de los aminoácidos, amiloidosis, anemia por deficiencia de hierro, deficiencia de ácido ascórbico, avitaminosis, beriberi, deficiencia de biotinidasa, síndrome de glucoproteína deficiente en carbohidratos, trastornos de carnitina, cistinosis, cistinuria, deshidratación, enfermedad de Fabry, trastornos de oxidación de ácidos grasos, fucosidosis, galactosemias, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Gilbert, deficiencia de glucosa-fosfato deshidrogenasa, acidemia glutárica, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Hartnup, hemocromatosis, hemosiderosis, degeneración hepatolenticular, histidinemia, homocistinuria, hiperbilirrubinemia, hipercalcemia, hiperinsulinismo, hiperpotasemia, hiperlipidemia, hiperoxaluria, hipervitaminosis A, hipocalcemia, hipoglucemia, hipopotasemia, hiponatremia, hipofosfatemia, resistencia a la insulina, deficiencia de yodo, síndrome de sobrecarga de hierro, ictericia idiopática crónica, enfermedad de Leigh, síndrome de Lesch Myham, trastornos del metabolismo de leucina, enfermedades por almacenamiento lisosómico, deficiencia de magnesio, enfermedad de la orina por jarabe de arce, síndrome de Melas, síndrome del cabello rizado de Menkes, enfermedades metabólicas, síndrome metabólico X, errores innatos del metabolismo, enfermedades mitocondriales, mucopolidosis, mucopolisacaridosis, enfermedades de Niemann-Pick, obesidad, enfermedad por deficiencia de ornitina carbamoiltransferasa, osteomalacia, pelagra, trastornos peroxisomales, fenilcetonurias, porfiria eritropoyética, porfirias progeria, pseudo enfermedad de Gaucher, enfermedad de Refsum, síndrome de Reye, raquitismo, enfermedad de Sandhoff, inanición, enfermedad de Tangier, enfermedad de Tay-Sachs, deficiencia de tetrahidrobiopterina, trimetilaminuria, tirosinemias, trastornos del ciclo de la urea, desequilibrio hidroelectrolítico,

encefalopatía de Wernicke, deficiencia de vitamina A, deficiencia de vitamina B12, deficiencia de vitamina B, enfermedad de Wolman o síndrome de Zellweger.

5 El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o la progresión, o la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con un trastorno de origen ambiental en un sujeto. En algunas realizaciones, los trastornos de origen ambiental comprenden barotrauma, mordeduras y picaduras, conmoción cerebral, quemaduras, síndrome del cordón central, traumatismo craneoencefálico, lesiones eléctricas, fracturas óseas, congelación, trastornos por estrés por calor, cinetosis, enfermedades ocupacionales, intoxicación, síndrome de bebé sacudido, lesiones en el hombro, mareo por movimiento espacial, lesiones de la médula espinal, parálisis por garrapatas o heridas (penetrantes y no penetrantes).

15 El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o la progresión, o la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con un mecanismo de comportamiento en un sujeto. En algunas realizaciones, los mecanismos de comportamiento comprenden agresión, actitud ante la muerte, codependencia, comportamiento autolesivo, comportamiento sexual o comportamiento social.

20 El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o la progresión, o la reducción y/o la eliminación de los síntomas asociados con un trastorno mental en un sujeto. En algunas realizaciones, los trastornos mentales comprenden síndrome de Asperger, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno autista, trastorno bipolar, trastorno límite de la personalidad, síndrome de Capgras, trastornos del comportamiento infantil, trastornos de combate, trastorno ciclotímico, trastorno de personalidad dependiente, trastorno depresivo, trastornos disociativos, trastorno distímico, trastornos alimentarios, comportamiento desencadenante, hipocondría, trastornos del control de impulsos, síndrome de Kleine-Levin, trastornos mentales, trastornos mentales diagnosticados en la infancia, trastorno de personalidad múltiple, síndrome de Munchausen, síndrome de Munchausen, trastorno de personalidad narcisista, narcolepsia, trastorno obsesivo-compulsivo, parafilias, trastornos fóbicos, trastornos psicóticos, síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, trastorno afectivo estacional, trastornos sexuales y de género, disfunciones sexuales, trastornos psicológicos del sueño, trastornos somatomorfos, trastornos por estrés, trastornos postraumáticos relacionados con sustancias, comportamiento suicida o tricotilomanía.

35 "Depresión" se refiere a una enfermedad que involucra el cuerpo, el estado de ánimo y los pensamientos que afectan la forma en que una persona come, duerme y la forma en que uno se siente consigo mismo y piensa sobre las cosas. Los signos y síntomas de la depresión incluyen pérdida de interés en las actividades, pérdida del apetito o comer en exceso, pérdida de la expresión emocional, estado de ánimo vacío, sentimientos de desesperanza, pesimismo, culpa o impotencia, aislamiento social, fatiga, trastornos del sueño, dificultad para concentrarse, recordar, o tomar decisiones, inquietud, irritabilidad, dolores de cabeza, trastornos digestivos o dolores crónicos. "Cognición" se refiere al proceso de conocer, específicamente el proceso de estar consciente, saber, pensar, aprender y juzgar. La cognición está relacionada con los campos de la psicología, la lingüística, la informática, la neurociencia, las matemáticas, la etología y la filosofía. En una realización, "estado de ánimo" se refiere a un temperamento o estado mental. Como se contempla en el presente documento, las alteraciones significan cualquier cambio positivo o negativo, en la cognición y/o el estado de ánimo.

45 En una realización, el trastorno mental es depresión.

En una realización, el trastorno mental es una alteración de la cognición o un trastorno cognitivo.

50 El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o progresión, o la reducción y/o eliminación de los síntomas asociados con una enfermedad hepática en un sujeto. En algunas realizaciones, las enfermedades hepáticas comprenden cáncer de hígado, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, enfermedad hepática crónica, cirrosis hepática, hepatitis, hepatitis viral (hepatitis a, hepatitis b, hepatitis crónica b, hepatitis c, hepatitis crónica c, hepatitis d, hepatitis e, hepatitis x), insuficiencia hepática, ictericia, ictericia neonatal, hepatoma, cáncer de hígado, absceso hepático, enfermedad hepática alcohólica, hemocromatosis, enfermedad de Wilson, hipertensión portal, colangitis esclerosante primaria, sarcoidosis, tenias, enfermedad hidatídica alveolar, fascioliasis, esquistosomiasis, enfermedad de Gaucher, síndrome de Zellweger, alcoholismo, intoxicación alimentaria, neumonía neumocócica o vibrio vulnificus.

60 El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, incluida la reducción de la incidencia, el retraso del inicio o progresión, o la reducción y/o eliminación de los síntomas asociados con una enfermedad renal en un sujeto. En algunas realizaciones, las enfermedades renales comprenden acromegalia, insuficiencia renal aguda (ARF), amiloidosis, enfermedad renal poliquística autosómica dominante, cálculos renales, quistes renales, enfermedad renal poliquística autosómica recesiva, insuficiencia renal crónica (CRF), enfermedad renal crónica, enfermedad crónica del riñón (CKD), síndrome de Coffin-Lowry, Cor pulmonale, crioglobulinemia, nefropatía diabética, dislipidemia, enfermedad de Gaucher, glomerulonefritis, síndrome

de Goodpasture, síndrome urémico hemolítico, hepatitis, cáncer de riñón, cálculos renales, leucemia, lipoproteinemia, lupus, mieloma múltiple, nefritis, quistes renales poliarteriales, glomerulonefritis posestreptocócica, glomerulonefritis, dolor de riñón, preeclampsia, tuberculosis renal, pielonefritis, enfermedad del riñón por acidosis tubular renal, síndrome de choque tóxico estreptocócico, tromboembolismo, toxoplasmosis, infecciones del tracto urinario, uremia, reflujo vesicoureteral o síndrome de Williams. En algunas realizaciones, la enfermedad renal que se está tratando comprende el síndrome metabólico renal. En una realización, la enfermedad o trastorno renal es aguda, o en otra realización, crónica. En una realización, las indicaciones clínicas de una enfermedad o trastorno renal, en las que los procedimientos de tratamiento pueden ser útiles incluyen yesos urinarios, GFR medida u otros marcadores de la función renal. En una realización, la enfermedad o trastorno renal es una enfermedad renal crónica (CKD). En algunas realizaciones, el tratamiento de pacientes con CKD incluye el tratamiento de aquellos con enfermedad avanzada (uremia) y puede comprender el tratamiento de la atrofia muscular, estímulos catabólicos repetitivos (infecciones crónicas, diálisis), anorexia u otras afecciones asociadas, que comprenderán lo que se entiende por tratamiento de la enfermedad.

La CKD predispone al sujeto a un deterioro funcional, que a su vez puede resultar en la presencia de un estado inflamatorio crónico, efectos inflamatorios locales y sistémicos, aumento de la adiposidad (por ejemplo, tejido adiposo visceral), disminución del LBM y/o cualquier efecto adverso del tejido adiposo. En algunas realizaciones, las terapias convencionales, como la administración de hormonas anabólicas, pierden eficacia en tales sujetos, como resultado de la resistencia a las hormonas anabólicas, lo que resulta en niveles reducidos y resistencia a las acciones (por ejemplo, debido a las toxinas urémicas), sin embargo, los compuestos divulgados en el presente documento anteriormente pueden ser eficaz en algunas realizaciones en tal escenario.

También se divulga la mejora de la atrofia muscular y el rendimiento físico en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (diálisis). En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento divulgados en el presente documento son útiles para tratar la caquexia urémica y/o complicaciones, enfermedades y/o afecciones asociadas a la misma. Se prevé que los compuestos divulgados en el presente documento sean útiles en sujetos predispuestos a enfermedades o trastornos renales. En una realización, la frase "predispuesto a una enfermedad o trastorno renal" con respecto a un sujeto es sinónimo de la frase "sujeto en riesgo", e incluye un sujeto en riesgo de insuficiencia renal aguda o crónica, o en riesgo de la necesidad. para la terapia de reemplazo renal, si se espera razonablemente que el sujeto sufra una pérdida progresiva de la función renal asociada con la pérdida progresiva de las unidades de nefrona funcionales. Si un sujeto en particular está en riesgo es una determinación que puede realizar de forma rutinaria un experto en la técnica médica o veterinaria pertinente.

En particular, en una realización, el procedimiento proporciona el tratamiento de sujetos con enfermedad renal, en particular sujetos masculinos con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) que padecen hipogonadismo, y algunos tienen desnutrición proteico-energética concomitante de moderada a grave (PEM), lo que conduce a mayores dosis requeridas de EPO, menores puntuaciones QOL y mayor mortalidad. Muchos tienen otros síntomas asociados con hipogonadismo, incluyendo fatiga, falta de apetito, debilidad muscular, etc. En algunas realizaciones, los procedimientos de tratamiento divulgados en este documento son útiles para tratar síntomas asociados con hipogonadismo, provocados en el sujeto por la enfermedad o trastorno renal.

La nefropatía diabética es una complicación de la diabetes que evoluciona temprano, típicamente antes de que se realice el diagnóstico clínico de diabetes. La evidencia clínica más temprana de nefropatía es la aparición de niveles bajos pero anormales ( $> 30$  mg/día o  $20$   $\mu$ g/min) de albúmina en la orina (microalbuminuria), seguidos de albuminuria ( $> 300$  mg/24 h o  $200$   $\mu$ g/min) que se desarrolla durante un período de 10 a 15 años. En los pacientes con diabetes tipo 1, la hipertensión diabética suele manifestarse en una etapa temprana, cuando los pacientes desarrollan microalbuminuria. Una vez que se produce la nefropatía manifiesta, la tasa de filtración glomerular (GFR) desciende durante un período de tiempo, que puede ser de varios años, lo que da como resultado una enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) en individuos diabéticos. Por consiguiente, se divulga el tratamiento de la enfermedad renal. La atrofia muscular puede ocurrir como resultado de una patología, enfermedad, afección o trastornos, incluidos los trastornos para el tratamiento mediante los procedimientos divulgados en este documento, tales como, por ejemplo, insuficiencia renal en etapa terminal.

El término "diabetes", en una realización, se refiere a una falta relativa o absoluta de insulina que conduce a un metabolismo de carbohidratos incontrolado. La mayoría de los pacientes pueden clasificarse clínicamente como diabetes mellitus insulino dependiente (IDDM o diabetes tipo I) o diabetes mellitus no insulino dependiente (NIDDM o diabetes tipo II). El término "presión sanguínea aumentada" o "hipertensión" se refiere, en otras realizaciones, a una presión sanguínea repetidamente alta por encima de  $140$  sobre  $90$  mm de Hg. La presión arterial elevada de forma crónica puede provocar cambios en los vasos sanguíneos de la parte posterior del ojo, engrosamiento del músculo cardíaco, insuficiencia renal y daño cerebral. El término "accidente cerebrovascular" se refiere, en otras realizaciones, al daño de las células nerviosas en el cerebro debido a un suministro de sangre insuficiente, a menudo causado por un vaso sanguíneo que estalla o un coágulo de sangre. El término "enfermedad cardíaca", en otras realizaciones, se refiere a un mal funcionamiento en la función y actividad normales del corazón, incluida la insuficiencia cardíaca.

También se divulga que el trastorno o afección asociado con el procedimiento descrito en el presente documento es la incontinencia urinaria de esfuerzo. La incontinencia urinaria se define comúnmente como el paso involuntario de orina. La incontinencia urinaria generalmente se divide en dos subcategorías, incontinencia de esfuerzo e incontinencia de urgencia. En general, la incontinencia de esfuerzo se asocia con síntomas de orinar involuntariamente, incluso pequeñas cantidades de orina, cuando la presión intraabdominal aumenta o cuando la vejiga se somete a una mayor presión, por ejemplo, pero no se limita a, cuando los pacientes tosen, estornudan, hacen ejercicio, se ríen o levantan algo pesado. También se divulga que el trastorno o la afección asociada con los procedimientos descritos en el presente documento incluyen la incontinencia urinaria de esfuerzo en pacientes femeninos. También se divulga un procedimiento para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. También se divulga un procedimiento para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo en un paciente femenino.

También se divulga un procedimiento para la prevención de la rabdomiólisis inducida por estatinas. También se divulga un procedimiento para la prevención de rabdomiólisis inducida por estatinas, falla o insuficiencia orgánica. También se divulga un procedimiento para la prevención de insuficiencia o insuficiencia renal o hepática inducida por estatinas.

El trastorno o afección asociada con los procedimientos divulgados en este documento incluye el tratamiento y/o prevención, promoción o aceleración de la recuperación después de un procedimiento quirúrgico, reducción de una masa de grasa en un sujeto, para tratar la acumulación de grasa abdominal; mejorar la composición corporal; reducir el contenido de grasa corporal; reducir la masa grasa; mejorar el perfil de lípidos en sangre, aumentar la masa/fuerza/función muscular; aumentar la masa ósea/BMD/fuerza/función; hiperinsulinemia congénita; enfermedad de Cushing (hipercortisolemia); obesidad, diabetes u otras enfermedades o afecciones asociadas con un síndrome metabólico en un sujeto que lo necesite.

El término "obesidad" se define, en una realización, como un aumento en el peso corporal más allá de la limitación del requisito esquelético y físico, como resultado de una acumulación excesiva de grasa en el cuerpo. El término "trastorno metabólico asociado a obesidad" se refiere, en una realización, a un trastorno que resulta de, es una consecuencia de, es exacerbado por o es secundario a la obesidad. Son ejemplos no limitantes de tal trastorno la osteoartritis, la diabetes mellitus de tipo II, el aumento de la presión arterial, los accidentes cerebrovasculares y las enfermedades cardíacas.

La frase "tratar la aterosclerosis y sus enfermedades asociadas" significa enfermedades tales como, por ejemplo, trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos o trastornos vasculares intestinales en un sujeto que mejoran la destreza y el movimiento en un sujeto, por ejemplo, tratando la artritis en el sujeto. El término "artritis" se refiere, en otra realización, a una enfermedad articular degenerativa no inflamatoria que ocurre principalmente en personas mayores, caracterizada por degeneración del cartílago articular, hipertrofia de huesos y márgenes, cambios en la membrana sinovial, etc. Esta acompañada, en otras realizaciones, de dolor y rigidez, particularmente después de una actividad prolongada.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la anemia en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la anorexia en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la artritis en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad ósea en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la hiperplasia prostática benigna en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir el deterioro musculoesquelético en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la caquexia en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la caquexia asociada con el cáncer en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir el cáncer en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la fragilidad en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir el deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como definido en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la deficiencia de la hormona del crecimiento en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir trastornos hematopoyéticos en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir el reemplazo hormonal en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir el hipergonadismo en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la pérdida de fuerza y/o función muscular en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como definido en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir distrofias musculares en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o un medicamento farmacéutico sal aceptable del mismo.

50 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la pérdida de músculo después de una cirugía en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la atrofia muscular en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir enfermedades neurodegenerativas en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad neuromuscular en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la obesidad en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la osteoporosis en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la aterosclerosis y sus enfermedades asociadas en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la dismenorrea en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la esterilidad dispermatogénica en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la atrofia muscular en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad del tracto respiratorio en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad otorrinolaringológica en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno/alteración o desequilibrio hormonal en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la terapia de privación de andrógenos en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir lesiones del sistema nervioso central en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la caída del cabello en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una infección en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad del sistema digestivo en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1,

Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad urológica o genital masculina en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno dermatológico en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno endocrino en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno hémico o linfático en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad congénita/hereditaria o neonatal en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad del tejido conectivo en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad metabólica en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno de origen ambiental en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un mecanismo de comportamiento en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno mental en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno cognitivo en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir una enfermedad hepática en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la enfermedad renal en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

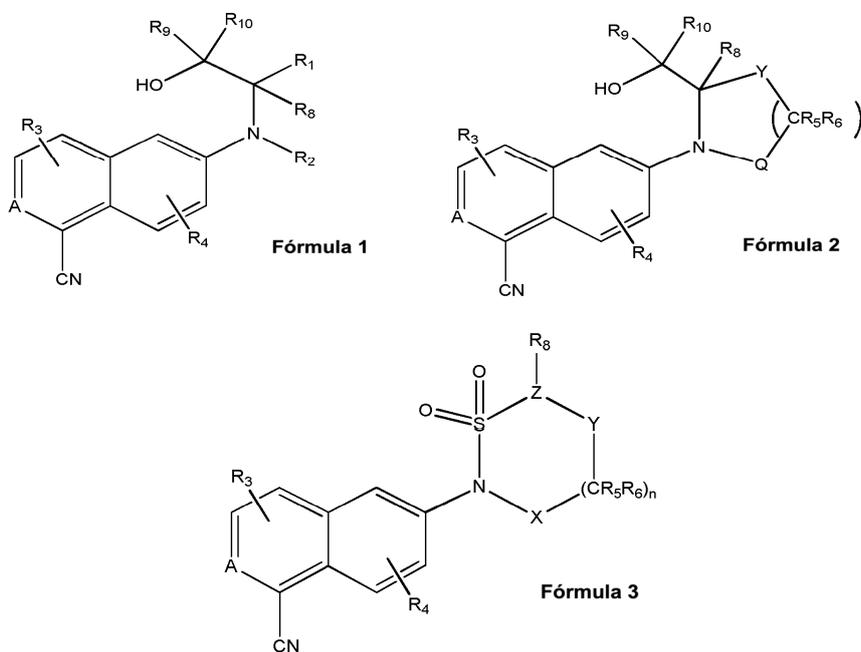
60 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la nefropatía diabética en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir la incontinencia urinaria de esfuerzo en un sujeto, cuyo procedimiento comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

También se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; distrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética; e incontinencia urinaria de esfuerzo.

También se divulga una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3



en el que A es N o -CR<sub>0</sub>-, en el que R<sub>0</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo; o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; X e Y son independientemente -CH<sub>2</sub>-, -CHR<sub>a</sub>- o -CR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>-, en los que R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo de cadena lineal o ramificada C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; o, R<sub>a</sub> y R<sub>b</sub> juntos forman una cadena que comprende -(CH<sub>2</sub>)<sub>j</sub>-, -(CHR<sub>c</sub>)<sub>j</sub>-, o -(CR<sub>c</sub>R<sub>d</sub>)<sub>j</sub>-, en los que R<sub>c</sub> y R<sub>d</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que j es 2, 3, 4 o 5; Z es -CR<sub>e</sub>-, o -N-, en el que R<sub>e</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo, arilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquilaminocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquiloxicarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>2</sub> es independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, alquilaminocarbonilamino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada o alquilaminocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o, R<sub>5</sub> y R<sub>6</sub> juntos forman una cadena que comprende -(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>-, -(CHR<sub>7</sub>)<sub>k</sub>-, o -(CR<sub>7a</sub>R<sub>7b</sub>)<sub>k</sub>-, en los que R<sub>7</sub>, R<sub>7a</sub> y R<sub>7b</sub> son independientemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que k es 2, 3, 4 o 5; R<sub>8</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, arilo sustituido con uno, dos o tres

átomos de flúor, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; o alquilheteroarilo; o, R<sub>1</sub> y R<sub>8</sub> juntos forman una cadena que comprende --(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>--, --(CHR<sub>f</sub>)<sub>m</sub>--, o -(CR<sub>f</sub>R<sub>g</sub>)<sub>m</sub>--, en los que R<sub>f</sub> y R<sub>g</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que m es 2; 3, 4 o 5; R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> son independientemente hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o, R<sub>9</sub> y R<sub>10</sub> juntos forman una cadena que comprende --(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>--, --(CHR<sub>h</sub>)<sub>p</sub>--, o-(CR<sub>h</sub>R<sub>i</sub>)<sub>p</sub>--, en los que R<sub>h</sub> y R<sub>i</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que p es 2; 3, 4 o 5; Q es --CO-- , --(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>--, -(CHR<sub>s</sub>)<sub>q</sub>--, o -(CR<sub>s</sub>R<sub>t</sub>)<sub>q</sub>--, en los que R<sub>s</sub> y R<sub>t</sub> son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> de cadena lineal o ramificada; en los que q es 0, 1, 2 o 3; y, en los que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos con un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se usa en el presente documento, los términos "combinación", "coadministración", "coadministrado" y "en combinación con", se refieren a una combinación de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 y uno o más de otros agentes terapéuticos, o ingredientes farmacéuticamente activos, incluye lo siguiente:

- a. administración simultánea de tal combinación de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 y un agente terapéutico adicional a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma de dosificación que libera dichos componentes sustancialmente al mismo tiempo para dicho paciente,
- b. administración sustancialmente simultánea de tal combinación de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 y un agente terapéutico adicional a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados entre sí en formas de dosificación separadas que se toman sustancialmente al mismo tiempo por dicho paciente, después de lo cual dichos componentes se liberan sustancialmente al mismo tiempo a dicho paciente,
- c. administración secuencial de tal combinación de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 y un agente terapéutico adicional a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan separados entre sí en formas de dosificación separadas que se toman en momentos consecutivos por dicho paciente con un intervalo de tiempo significativo entre cada administración, después de lo cual dichos componentes se liberan en momentos sustancialmente diferentes a dicho paciente; y,
- d. administración secuencial de tal combinación de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3 y un agente terapéutico adicional a un paciente que necesita tratamiento, cuando dichos componentes se formulan juntos en una única forma de dosificación que libera dichos componentes de manera controlada.

Los ejemplos de segundos ingredientes farmacéuticamente activos, uno o más de los cuales pueden administrarse en combinación con un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, pero no se limitan a:

(i) estrógeno y derivados de estrógeno (tales como estrógenos conjugados y estrógenos sintéticos) que incluyen, pero no se limitan a, compuestos esteroideos que tienen actividad estrogénica tales como, por ejemplo, 17 beta-estradiol, estrona, estrógeno conjugado (PREMARIN<sup>®</sup>), estrógeno equino, 17 beta-etinil estradiol y similares. El estrógeno o derivado de estrógeno se puede emplear solo o en combinación con una progestina o derivado de progestina. Ejemplos no limitantes de derivados de progestina son noretindrona y acetato de medroxi-progesterona;

(ii) un compuesto de bisfosfonato, pero no se limita a:

(a) alendronato (también conocido como ácido alendrónico, ácido 4-amino-1-hidroxitilideno-1,1-bisfosfónico, alendronato sódico, alendronato monosódico trihidratado o ácido 4-amino-1-hidroxitilideno-1,1-bisfosfónico monosódico trihidratado. El alendronato se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.922.007 de Kieczkowski et al., expedida el 1 de mayo de 1990; la patente de los Estados Unidos No. 5.019.651 de Kieczkowski, expedida el 28 de mayo de 1991; la patente de los Estados Unidos No. 5.510.517 de Dauer et al., expedida el 23 de abril de 1996; patente de Estados Unidos No 5.648.491, de Dauer et al., expedida el 15 de julio de 1997;

(b) [(cicloheptilamino)-metileno]-bis-fosfonato (incadronato), que se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.970.335, concedida a Isomura et al., expedida el 13 de noviembre de 1990;

(c) ácido (diclorometileno)-bis-fosfónico (ácido clodrónico) y la sal disódica (clodronato), que se describen en la patente belga No. 672.205 (1966) y J. Org. Chem 32, 4111 (1967);

(d) [1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propilideno]-bis-fosfonato (EB-1053);

(e) (1-hidroxi-etilideno)-bis-fosfonato (etidronato);

(f) [1-hidroxi-3-(metilpentilamino) propilideno]-bis-fosfonato (ibandronato), que se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.927.814, expedida el 22 de mayo de 1990;

- (g) (6-amino-1-hidroxihexiliden)-bis-fosfonato (neridronato);
- 5 (h) [3-(dimetilamino)-1-hidroxiopropiliden]-bis-fosfonato (olpadronato);
- (i) (3-amino-1-hidroxiopropiliden)-bis-fosfonato (pamidronato);
- 10 (j) [2-(2-piridinil)etiliden]-bis-fosfonato (piridronato), que se describe en la patente de los Estados Unidos No.4.761.406;
- (k) [1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etiliden]-bis-fosfonato (risedronato);
- 15 (l) {[4-clorofenil]tio]metilen}-bis-fosfonato (tiludronato), que se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.876.248, de Breliere et al., 24 de octubre de 1989;
- (m) [1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etiliden]-bis-fosfonato (zoledronato); y
- (n) [1-hidroxi-2-imidazopiridin-(1,2-a)-3-iletiliden]-bis-fosfonato (minodronato).
- 20 (iii) un modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM), que incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, raloxifeno (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 5.393.763), lasofoxifeno, ospemifeno, toremifeno, azorxifeno, EM 800, EM-652, TSE 424, pipendoxifeno, clomifeno, zuclomifeno, enclomifeno, droloxifeno, yodoxifeno, levormeloxifeno, nafoxifeno, zindoxifeno, RU 58.688, EM 139, ICI-164.384, ICI-182.780, CI-628, CN, CI-55.945-27, Mer-25, U-11.555A, U-100A, bazedoxifeno, fosfato de miproxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)-4-propil-1H-pirazol), diarilpropionitrilo (DPN), dietilestilbestrol, cumestrol, genisteína, GW5638, LY353581, acetato de delmadinona, tibolona, DPPE, (N,N-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenoxi}jetanamina), TSE-424, WAY-070, WAY- 292, WAY-818, ciclocomunol, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERB-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F] FEDNP, LSN-500307, AA-102, CT-101, CT-102 o VG-101 y sus sales y similares (véase, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4.729.999 y 4.894.373) [Goldstein, et al., "A pharmacological review of selective estrogen receptor modulators", actualización de Human Reproduction, 6: 212-224 (2000); Lufkin, et al., Rheumatic Disease Clinics of North America, 27: 163-185 (2001) y "Targeting the Estrogen Receptor with SERMs", Ann. Rep. Med. Chem. 36: 149 - 158 (2001)]. PSK-3471;
- 35 (iv) calcitonina y análogos de la misma, que incluyen, pero no se limitan a, salmón, Elcatonina, SUN-8577 o TJN-135, en la que, si el análogo de calcitonina es salmón, se dosifica opcionalmente como un aerosol nasal (por ejemplo, como se divulga en Azra et al., Calcitonin, 1996. En: JP Bilezikian, et al., Ed., Principles of Bone Biology, San Diego: Academic Press; y Silverman, "Calcitonin", Rheumatic Disease Clinics of North America. 27: 187-196, 2001);
- 40 (v) una cisteína proteasa catepsina K, anteriormente conocida como catepsina O<sub>2</sub>, por ejemplo, como se divulga en la publicación de solicitud internacional PCT No. WO 96/13523; patentes de los Estados Unidos Nos. 5.501.969 y 5.736.357, y que incluyen aquellos que a un pH ácido degradan el colágeno tipo I. Los ejemplos de catepsina K incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en los documentos WO 01/49288 y WO 01/77073. Los ejemplos de inhibidores de catepsina K incluyen, pero no se limitan a AAE581 y Odanacatib;
- 45 (vi) antagonistas peptídico del receptor de integrina alfa.v.beta.3 así como antagonistas peptidomiméticos del receptor de integrina  $\alpha v.\beta 3$  que incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en las siguientes publicaciones WJ Hoekstra y BL Poulter, Curr. Medicina. Chem. 5: 195-204 (1998) y las referencias citadas allí; los documentos WO 95/32710; WO 95/37655; WO 97/01540; WO 97/37655; WO 98/08840; WO 98/18460; WO 98/18461; WO 98/25892; WO 98/31359; WO 98/30542; WO 99/15506; WO 99/15507; WO 00/03973; EP 853084; EP 854140; EP 854145; las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.204.350; 5.217.994; 5.639.754; 5.741.796; 5.780.426; 5.929.120; 5.952.341; 6.017.925; y 6.048.861. Otros antagonistas de  $\alpha v.\beta 3$  se divulgan en R. M. Keenan et al., J. Med. Chem. 40: 2289-2292 (1997); R. M. Keenan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3165-3170 (1998); y R. M. Keenan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 8: 3171-3176 (1998). Otros ejemplos representativos no limitantes de patentes y solicitudes de patente publicadas que divulgan varios antagonistas del receptor de integrina  $\alpha v.\beta 3$  incluyen: los que comprenden benzazepina y benzociclohepteno: solicitudes de patente PCT Nos. WO 96/00574, WO 96/00730, WO 96/06087, WO 96/26190, WO 97/24119, WO 97/24122, WO 97/24124, WO 98/14192, WO 98/15278, WO 99/05107, WO 99/06049, WO 99/15170, WO 99/15178, WO 97/34865, WO 99/15506 y la patente de los Estados Unidos No 6.159.964; los que comprenden dibenzociclohepteno y dibenzoxapina: solicitudes de patente PCT Nos. WO 97/01540, WO 98/30542, WO 99/11626, WO 99/15508 y patentes de los Estados Unidos Nos. 6.008.213 y 6.069.158; aquellos que tienen una restricción de fenol: solicitudes de patente PCT Nos. WO 98/00395, WO 99/32457, WO 99/37621, WO 99/44994, WO 99/45927, WO 99/52872, WO 99/52879, WO 99/52896, WO 00/06169, patentes europeas Nos. EP 0 820.988, EP 0 820.991 y patente de los Estados Unidos Nos. 5.741.796, 5.773.644, 5.773.646, 5.843.906, 5.852.210, 5.929.120, 5.952.281, 6.028.223 y 6.040.311; aquellos que tienen una restricción de anillo monocíclico: solicitudes de patente PCT Nos WO 99/26945, WO

99/30709, WO 99/30713, WO 99/31099, WO 99/59992, WO 00/00486, WO 00/09503, patentes europeas Nos. EP 0 796.855, EP 0 928.790, EP 0 928.793 y patente de los Estados Unidos Nos. 5.710.159, 5.723.480, 5.981.546, 6.017.926 y 6.066.648; y aquellos que tienen una restricción de anillo bicíclico: solicitudes de patente PCT Nos. WO 98/23608, WO 98/35949 y WO 99/33798, patente europea No. EP 0 853,084 y patentes de los Estados Unidos Nos. 5.760.028, 5.919.792 y 5.925.655

(vii) inhibidores de la ATPasa vacuolar de osteoclastos, también denominados inhibidores de la bomba de protones, debido al papel que desempeñan en el proceso de resistencia ósea [véase C. Farina et al., DDT, 4: 163-172 (1999)], que incluye, pero no se limita a, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rebepirazol o esomeprazol;

(viii) factor angiogénico VEGF, debido al papel que desempeñan en la estimulación de la actividad de resorción ósea de los osteoclastos maduros aislados de conejo mediante la unión a sus receptores en los osteoclastos [véase M. Nakagawa et al., FEBS Letters, 473: 161-164 (2000)] que incluyen, pero no se limitan, KDR/Fik-1 y Flt-1;

(ix) Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, también conocidos como "estatinas", que incluyen, pero no se limitan a, estatinas en sus formas lactonizada o de dihidroxiácido abierto y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a lovastatina (vease la patente de los Estados Unidos No. 4.342.767); simvastatina (véase la patente de los Estados Unidos No. 4.444.784); simvastatina dihidroxiácida abierta, particularmente las sales de amonio o calcio de la misma; pravastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase la patente de los Estados Unidos No. 4.346.227); fluvastatina, particularmente la sal sódica de la misma (véase la patente de los Estados Unidos No. 5.354.772); atorvastatina, particularmente la sal de calcio de la misma (véase la patente de Estados Unidos No. 5.273.995); cerivastatina, particularmente la sal sódica de la misma (vease la patente de los Estados Unidos No. 5.177.080), rosuvastatina, también conocida como ZD4522 (véase la patente de los Estados Unidos No. 5.260.440) y pitavastatina, también conocida como NK-104, itavastatina, lovastatina, pravastatina sódica, o nisvastatina (véase la publicación de la solicitud internacional PCT No. WO 97/23200);

(x) agentes osteoanabólicos que incluyen, pero no se limitan a, hormona paratiroidea (PTH) y fragmentos de la misma, tales como PTH (1-84), PTH (1-34) de origen natural, análogos de las mismas, nativa o con sustituciones y particularmente hormona paratiroidea para inyección subcutánea, por ejemplo, Forteo (teriparatida);

(xi) inhibidores de proteína quinasa que incluyen, pero no se limitan a, aquellos divulgados en el documento WO 01/17562 y que en una realización se seleccionan entre inhibidores de p38, cuyo ejemplo no limitante incluye SB 203580 [Badger et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 279: 1453-1461 (1996)];

(xii) activadores del receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR gamma), que incluyen, pero no se limitan a, aquellos compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidindionas, aquellos compuestos fuera de la clase estructural tiazolidindiona y glitazonas, tales como, por ejemplo, darglitazona, isaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona, troglitazona, pioglitazona, rosiglitazona y BRL 49653;

(xiii) activadores del receptor  $\alpha$  activado por proliferador de peroxisoma (agonistas de PPAR  $\alpha$ ), que incluyen, pero no se limitan a, bezafibrato, clofibrato, fenofibrato que incluye fenofibrato micronizado y gemfibrozil;

(xiv) agonistas alfa/gamma activados por proliferador de peroxisoma de doble acción que incluyen, pero no se limitan a, muraglitazar, naveglitazar, farglitazar, tesaglitazar, ragaglitazar, oxeglitazar, PN-2034, PPAR delta, tales como, por ejemplo, GW-501516;

(xv) el polipéptido osteoprotegerina y sus derivados o análogos, que incluyen, pero no se limitan a, osteoprotegerina de mamífero y osteoprotegerina humana;

(xvi) antagonistas del receptor de calcio que inducen la secreción de PTH como describen Gowen et al., J. Clin. Invest. 105: 1595 - 604 (2000);

(xvii) hormona del crecimiento y sus análogos, que incluyen, pero no se limitan a, hormona del crecimiento humana, tal como, por ejemplo, somatotropina o análogos, nutropina A; agentes promotores del crecimiento tales como, por ejemplo, TRH, dietilestilbesterol, teofilina, encefalinas, prostaglandinas de la serie E, tales como, por ejemplo, Ep1, EP2, EP4, FP, IP y sus derivados, prostanooides, compuestos divulgados en la patente de los Estados Unidos No. 3.239.345, por ejemplo, zeranol y compuestos divulgados en la patente de los Estados Unidos No. 4.036.979, por ejemplo, sulbenox o péptidos divulgados en la patente de los Estados Unidos No. 4.411.890; secretagogos de la hormona del crecimiento tales como, por ejemplo, anamorelina, pralmorelina, examorelina, tabimorelina, capimorelina, capromorelina, ipamorelina, EP-01572, EP-1572 o JMV-1843, GHRP-6, GHRP-1 (como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 4.411.890 y las publicaciones WO 89/07110 y WO 89/07111), GHRP-2 (como se describe en el documento WO 93/04081), NN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> (Novo Nordisk), LY444711 (Lilly), MK- 677 (Merck), CP424391 (Pfizer) y B-HT920 y otros ejemplos representativos descritos en la patente de los Estados Unidos Nos. 3.239.345, 4.036.979, 4.411.890, 5.206.235, 5.283.241, 5.284.841, 5.310.737, 5.317.017,

5.374.721, 5.430.144, 5.434.261, 5.438.136, 5.494.919, 5.494.920, 5.492.916 y 5.536.716; publicaciones de patente europea Nos 0.144.230 y 0.513.974; publicación de patente PCT. Nos. WO 94/07486, WO 94/08583, WO 94/11012; WO 94/13696, WO 94/19367, WO 95/03289, WO 95/03290, WO 95/09633, WO 95/11029, WO 95/12598, WO 95/13069, WO 95/14666, WO 95/16675, WO 95/16692, WO 95/17422, WO 95/17423, WO 95/34311 y WO 96/02530; artículos, *Science*, 260 1640-1643 (11 de junio de 1993); *Ann. Rep. Med. Chem.* 28: 177 - 186 (1993); *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 4: 2709 - 2714 (1994); y *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92: 7001 - 7005 (1995); y factor de liberación de la hormona del crecimiento y sus análogos como, por ejemplo

(a) factor de crecimiento epidérmico (EGF);

(b) factor alfa de crecimiento transformante (TGF-alfa);

(c) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF);

(d) factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), incluido el factor de crecimiento de fibroblastos ácido (alfa-FGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (beta-FGF), que incluyen, pero no se limitan, aFGF, bFGF y péptidos relacionados con la actividad de FGF [Hurley Florkiewicz, "Fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor families", 1996. En: *JP Bilezikian, et al., Ed. Principles of Bone Biology*, San Diego: Academic Press];

(e) factor beta de crecimiento transformante (TGF-beta)

(f) factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1 e IGF-2) seleccionados de, pero sin limitarse a, factor I de crecimiento similar a insulina, solo o en combinación con la proteína 3 de unión a IGF e IGF II [Véase Johansson and Rosen, "The IGFs as potential therapy for metabolic bone diseases", 1996, En: *Bilezikian, et al., Ed., Principles of Bone Biology*, San Diego: Academic Press; y Ghiron et al., *J. Bone Miner. Res.* 10: 1844-1852 (1995)] IGF-1, análogos de IGF-1 y secretagogo IGF-1

(xviii) una proteína morfogenética ósea (BMP), que incluye, pero no se limita a, cordina, fetuina, BMP 2, 3, 5, 6, 7, así como moléculas relacionadas TGF beta y GDF 5 [Rosen et al., "Bone morphogenetic proteins", 1996. En: *JP Bilezikian, et al., Ed., Principles of Bone Biology*, San Diego: Academic Press; y Wang E A, *Trends Biotechnol.*, 11: 379-383 (1993)];

(xix) un inhibidor del antagonismo de BMP que incluye, pero no se limita a, esclerostina, SOST, nogina, cordina, gremlina y dan [véase Massague and Chen, "Controlling TGF-beta signaling", *Genes Dev.*, 14: 627-644, 2000; Aspenberg et al., *J. Bone Miner. Res.* 16: 497-500, 2001; y Brunkow et al., *Am. J. Hum. Genet.* 68: 577 - 89 (2001)];

(xx) Vitamina D, derivados de la vitamina D, análogos de la vitamina D, que incluyen, pero no se limitan, D<sub>3</sub> (colecalfiferol), D<sub>2</sub> (ergocalciferol), 25-OH-vitamina D<sub>3</sub>, 1 alfa, 25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>, 1 alfa-OH vitamina D<sub>3</sub>, 1 alfa-OH vitamina D<sub>2</sub>, dihidrotaquisterol, 26,27-F6-1alfa, 25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>, 19-nor-1 alfa, 25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>, 22-oxacalcitriol, calcipotriol, 1 alfa, 25(OH)<sub>2</sub>-16-eno-23-ino-vitamina D<sub>3</sub> (Ro 23-7553), EB1089, 20-epi-1 alfa, 25(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>, KH1060, ED71, 1 alfa., 24(S)-(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub>, 1 alfa, 24 (R)-(OH)<sub>2</sub> vitamina D<sub>3</sub> [Vease, Jones G., "Pharmacological mechanisms of therapeutics: vitamin D and analogs", 1996. En: *J. P. Bilezikian, et al. Ed. Principles of Bone Biology*, San Diego: Academic Press] y ligando del receptor de vitamina D y análogos tales como calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65- 2299 o DP-035;

(xxi) Vitamina K y derivados de vitamina K, que incluyen, pero no se limitan a, menatetrenona (vitamina K2) [véase Shiraki et al., *J. Bone Miner. Res.*, 15: 515-521 (2000)];

(xxii) isoflavonas de soja, incluida ipriflavona;

(xxiii) suplementos dietéticos de calcio que incluyen, pero no se limitan, carbonato de calcio, citrato de calcio y sales de calcio naturales (Heaney Calcium. 1996. En: *JP Bilezikian, et al., Ed., Principles of Bone Biology*, San Diego: Prensa académica);

(xxiv) sales de fluoruro, que incluyen, pero no se limitan a, fluoruro de sodio (NaF) y fluorofosfato monosódico (MFP);

(xxv) moduladores del receptor de andrógenos, tales como los divulgados en Edwards, J. P. et. al., *Bio. Med. Chem. Lett.*, 9, 1003-1008 (1999) y Hamann, L. G. et. al., *J. Med. Chem.* 42, 210 - 212 (1999); un antagonista del receptor de andrógenos esteroides o no esteroides, que incluye, pero no se limita a, enzalutamida, ARN-509, flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida o inhibidor de hidroxisteroide deshidrogenasa o abiraterona; un antiandrógeno reversible; u otro agente SARM, que incluyen, pero no se limitan a, los divulgados en este documento, RU-58642, RU-56279, WS9761 A y B, RU-59063, RU-58841, bexlosterida, LG-2293, L-245976, LG-121071, LG-121091, LG-121104, LGD-2226, LGD-2941, LGD-3303, LGD-4033, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40542, S- 40503, BMS-482404, EM-4283, EM-4977, BMS-564929, BMS-391197, BMS-434588, BMS-487745, BMS-501949, SA-766, YM-92088, YM-580, LG-123303, LG-123129, PMCol, YM-175735, BMS-591305, BMS-591309, BMS-665139, BMS-665539, CE-590, 116BG33, 154BG31, arcarina o ACP-105;

(xxvi) un fármaco antiemético que incluye, pero no se limita a, un antagonista de la dopamina tal como, por ejemplo, domperidona droperidol, clorpromazina, prometazina o metoclopramida; o un antihistamínico tal como, por ejemplo, ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato o meclizina; o tropisetron;

5 (xxvii) eritropoyetina, incluida la obtenida de fuentes naturales (por ejemplo, eritropoyetina urinaria; véase la patente de los Estados Unidos No. 3.865.801), o la proteína producida de forma recombinante y análogos de la misma, por ejemplo, como se describe en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.441.868, 5.547.933, 5.618.698 y 5.621.080, así como análogos de eritropoyetina humana con aumento de glicosilación y/o cambios en la secuencia de aminoácidos como los descritos en la publicación de patente europea EP 668351 y los análogos hiperglicosilados que tienen 1-14 grupos de ácido siálico y cambios en la secuencia de aminoácidos descritos en la publicación PCT No. WO 91/05867, que incluyen polipéptidos similares a eritropoyetina que comprenden darbepoyetina (de Amgen; también conocida como Aranesp y la nueva proteína estimulante de la eritropoyesis (NESP));

10

15 (xxviii) un agente inmunomodulador, que incluye, pero no se limita a, fármacos citotóxicos inmunosupresores, tales como, por ejemplo, mecloretamina, clorambucilo; agente inmunosupresor tal como, por ejemplo, micofenolato mofetilo o 6-tioguanina, incluyendo aquellos que pueden administrarse opcionalmente por vía tópica tales como tacrolimus, pimecrolimus, imiquimod, 5-fluorouracilo o mecloretamina; agentes inmunoestimuladores tales como, por ejemplo, un inmunoestimulador inespecífico, por ejemplo el adyuvante completo de Freund, el adyuvante incompleto de Freund, un adyuvante ISA montanida, un adyuvante de Ribi, un TiterMax de Hunter, un adyuvante de sal de aluminio, una proteína adsorbida con nitrocelulosa, un adyuvante de Gerbu;

20

(xxix) un retinoide, que incluye, pero no se limita a, isotretinoína, acitretina, tretinoína, adapaleno, tazaroteno, bexaroteno, alitretinoína o beta caroteno;

25 (xxx) un agente antiácido;

(xxxi) un inhibidor de la 17-beta hidroxisteroide deshidrogenasa;

30 (xxxii) un fármaco antirreumático, que incluye, pero no se limita a, cloroquina, hidroxiclороquina, sulfasalazina, ciclosporina, sulfasalazina, aurotioglucosa, tiomato de oro y sodio o auranofina;

(xxxiii) un agente de terapia génica, que incluye, pero no se limita a, un agente antisentido tal como, por ejemplo, oligonucleótidos antisentido; o un gen de reemplazo;

35 (xxxiv) un inhibidor de la PDE5, por ejemplo, sildenafil, tadalafil o vardenafil;

(xxxv) ranelato de estroncio

40 (xxxvi) un agente quimioterapéutico y/o terapia, que incluye, pero no se limita a, ifosfamida, adriamicina, doxorubicina, ciclosporina;

(xxxvii) un inhibidor de MMP;

45 (xxxviii) un agente antitiroideo, que incluye, pero no se limita a, un suplemento de hormona tiroidea tiroxina, L-tiroxina;

(xxxix) un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), que incluye, pero no se limita a, benazepril, captopril, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril o enalaprilat; o antagonistas de la angiotensina II como, por ejemplo, losartán;

50

(xl) una medicación para trastornos neurodegenerativos que incluye, pero no se limita a, inhibidor de acetilcolinesterasa tal como, por ejemplo, tacrina, donepezil, galantamina o rivastigmina; antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA) tal como, por ejemplo, memantina; agonista dopaminérgico; regulador de AMPA; inhibidor de colinesterasa; fármacos dopaminérgicos tales como, por ejemplo, amantadina, biperideno, bromocriptina, entacapona, selegilina/deprenilo, ipgenhidramina, pergolida, prociclidina, selegilina o trihexifenidilo; inhibidor de gama secretasa; o un fármaco reductor de A-beta; riluzol; un agente que silencia el gen que provoca la progresión de la enfermedad; o un inhibidor de colinesterasa, que incluye pero no se limita a un agente de amonio cuaternario, tal como, por ejemplo, edrofonio o ambenonio;

55

(xli) un agente antihipercolesterolémico que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de la absorción de colesterol, tal como, por ejemplo, SCH-58235, también conocido como ezetimibe; 1-(4-fluorofenil)-3 (R)-[3(S)-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidionona, descrito en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.767.115 y 5.846.966; niacina-lovastatina; colestipol HCl; gemfibrozil sódico; colestiramina; colestiramina ligera; colesevelam HCl;

60

65

- (xlii) un fármaco adrenomimético, tal como un agonista de los receptores beta adrenérgicos, agonista de los receptores alfa adrenérgicos. En una realización, el fármaco adrenomimético es una catecolamina. En una realización, los fármacos adrenomiméticos incluyen, pero no se limitan a, isoproterenol, norepinefrina, epinefrina, efedrina o dopamina. En una realización, el fármaco adrenomimético es un fármaco adrenomimético de acción directa. En algunas realizaciones, los fármacos adrenomiméticos de acción directa incluyen, pero no se limitan a, fenilefrina, metaraminol o metoxamina;
- (xliii) estimulantes del apetito tales como acetato de megestrol, ciproheptadina;
- (xliv) una hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), un análogo o derivado de LHRH, agonistas o antagonistas de la hormona luteinizante que incluyen, pero no se limitan a, letrozol, anastrozol, atamestano, fadrozol, minamestano, exemestano, plomestano, liarozol, NKS-01, vorozol, YM-511, finrozol, 4-hidroxiandrostenediona, aminoglutetimida o roglitimida;
- (xlv) un antagonista del receptor de vitronectina;
- (xlvi) antagonistas de Src SH2 o inhibidores de Src quinasa;
- (xlvii) un inhibidor de la síntesis de proteínas que incluye, pero no se limita a, abrina, ácido aurintricarboxílico, colicina E3, cicloheximida, toxina diftérica, edeína A, emetina, eritromicina, etionina, 5-fluorotriptófano, ácido fusídico, difosfonato de guanilil metileno e imidodifosfato de guanililo, kanamicina, kasugamicina, kirromicina y O-metil treonina, modicina, neomicina, norvalina, pactamicina, paromomicina, puromicina, ricina,  $\alpha$ -sarcina, toxina shiga, showdomicina, esparsomicina, espectinomicina, estreptomycin, tiostrepton;
- (xlviii) un inhibidor de una enzima involucrada en la vía biosintética de andrógenos, que incluye, pero no se limita a, un inhibidor de 17-cetoreductasa, un inhibidor de 17-aldocetoreductasa, un inhibidor de  $\Delta^3$ -DELTA-H4,6-isomerasa, un inhibidor de  $\Delta^3$ -DELTA-H4,5-isomerasa, un inhibidor de 17,20 desmolasa, un inhibidor de p450c17, un inhibidor de p450ssc, un inhibidor de 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa o un inhibidor de 17,20 liasa tal como abiraterona;
- (xlix) un agente antiinflamatorio, que incluye, pero no se limita a, agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como salsalato, diflunisal, ibuprofeno, fenoprofeno, flubiprofeno, fenamato, cetoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenaco, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, ceterolac, oxaprozina o celecoxib, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, tales como rofecoxib y celecoxib; 5-amino-salicilato, corticosteroide, metronidazol, ciprofloxacina, infliximab, budesonida o anticuerpo anti-TNF alfa;
- (l) un agente antidiabético, que incluye, pero no se limita a, una sulfonilurea, tal como, por ejemplo, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida o gliclazida; una meglitinida, por ejemplo, prandina o nateglinida; una biguanida, tal como por ejemplo metformina; una tiazolidindiona tal como, por ejemplo, rosiglitazona, pioglitazona o troglitazona;
- (lii) un agente analgésico, que incluye, pero no se limita a, paracetamol;
- (liii) un expectorante, que incluye, pero no se limita a, un agente mucolítico;
- (liv) un anti-estrógeno;
- (lv) un agente antiviral, que incluye, pero no se limita a, abacavir, aciclovir, amantadina, didanosina, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, lamivudina, nevirapina, oseltamivir, ribavirina, rimantadina, estavudina, valaciclovir, vidarabina, o zalcitabina, o zidovudina; inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido tal como, por ejemplo, otenofovir o adefovir; o interferón alfa; un inhibidor de proteasa que incluye, pero no se limita a, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, fosamprenavir o tipranavir;
- (lvi) una cortisona, cortisol, icortisona, corticosterona, corticosteroide, glucocorticosteroide, que incluye, pero no se limita, glucocorticoides o análogos de los mismos, corticotropina, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrolimus - FK-506, antitímocito globulina, micofenolato prednisona o dexametasona mofetilo, dipropionato de betametasona, clobetasol, difluorasona, amcinomida, desoximetasona, flucinonida, aclometasona, desonida triamcinolona, fluticasona, halobetasol, mometasona o hidrocortisona, prednisona; o ligandos del receptor de glucocorticoides esteroideos o no esteroideos, tales como ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, mifepristona, RPR-106541, ORG-34517, GW-215864 x, sesquicilina, CP-472555, CP-394531, A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069, UGR-07;
- (lvii) un análogo de somatostatina o agentes que inhiben la somatostatina o su liberación, que incluyen, pero no se limitan a, fisolitamina y piridostigmina;
- (lviii) un modulador de la actividad de Bax tal como acetato de alisol B;

- (lix) una citocina, que incluye, pero no se limita a, IL-3, IL-7, GM-CSF, anticuerpos anticitocina, inhibidores de citocina;
- 5 (lx) una insulina, que incluye, pero no se limita a, formulaciones de acción corta, intermedia y prolongada;
- (lxi) sensibilizadores de insulina, que incluyen, pero no se limitan a, biguanidas tales como, por ejemplo, metformina;
- 10 (lxii) gonadotropina; hormona liberadora de gonadotropina o análogo o derivados de la misma; agonistas o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, que incluyen, pero no se limitan a, leuprolida, goserelina, triptorelina, alfaprostol, histrelina, detirelix, ganirelix, antide iturelix, cetorelix, ramorelix, ganirelix, antarelix, teverelix, abarelix, ozarelix, sufugolix, praxagerelix, degarelix, NBI-56418, TAK-810, acilina;
- 15 (lxiii) una grelina, un ligando del receptor de grelina o análogos del mismo, que incluyen, pero no se limitan a, grelina humana, CYT-009-GhrQb, L-692429, GHRP-6, SK & F-110679, o U-75799E, leptina, metreleptina, leptina pegilada; un agonista del receptor de leptina, tal como LEP(116-130), OB3, [D-Leu4]-OB3, rAAV-leptina, AAV-hOB, rAAVhOB; o un ligando de GR esteroideo o no esteroideo;
- 20 (lxiv) un inhibidor de 5a-reductasa, que incluye, pero no se limita a, finasterida, dutasterida, izonsterida;
- (lxv) un inhibidor de aromatasas, que incluye, pero no se limita a, letrozol, anastrozol, atamestano, fadrozol, minamestano, exemestano, plomestano, liarozol, NKS-01, vorozol, YM-511, finrozol, 4-hidroxiandrostenodiona, aminoglutetimida; rogletimida;
- 25 (lxvi) un agente para el tratamiento de una enfermedad oftálmica, que incluye, pero no se limita a, betagan, betimol, timoptic, betoptic, betoptic, ocupress, optipranolol, xalatan, alfagan, azopt, trusopt, cospot, pilocar, pilagan, propina, opticrom, acular, livostina, alomida, emadina, patanol, alrex, poli-pred, pred-g, dexacidina, eritromicina, maxitrol, FML, ocufen, voltaren, profenal, pred forte, betadina, gramicidina, prednisolona, betaxolol, humorsol, proparacaína, betoptica, hilartina, flurbiprofeno, metazolamida, timolol, terramicina, ciprofloxacina, miostat, triamcinolona, miconazol, tobramicina, fisostimina, gentamicina, pilocarpina, goniosol, oxitetraciclina, viroptic, suprofen, cellubisc, ciloxano, ocuflox, brinzolamida, cefazolina, tobrex, lactanoprost, indocianina, trifluridina, fenilefrina, demecario, neomicina, tropicamida, dexametasona, neptazano, dipivefrina, vidarabina, dorzolamida, ofloxacina, epinefrina, aciclovir, inhibidor de la anhidrasa carbónica, vitamina A, zinc, cobre, atropina, flarex, eflona, illotocina o garamicina;
- 30 (lxvii) un antagonista de los adrenorreceptores que incluye, pero no se limita a, una haloalquilamina, tal como, por ejemplo, fenoxibenzamina; imidazolina, tal como por ejemplo, fentolamina o tolazolina; quinazolina tal como, por ejemplo, prazosina, terazosina, doxazosina o trimazosina; o un agente con actividad alfa y bloqueante combinada, tal como, por ejemplo, labetalol, bucindolol, carvedilol o medroxalol;
- 35 (lxviii) una progestina, un derivado o análogo de progestina, una progestina sintética, progesterona, agonistas del receptor de progesterona ("PRA"), tales como levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona (MPA), prostaglandinas (para osteo) o ligandos del receptor de progesterona esteroideos o no esteroideos;
- 40 (lxix) un inhibidor de la alfa glucosidasa tal como acarbosa, miglitol;
- (lxx) un agente antiarrítmico que incluye, pero no se limita a, un bloqueador de los canales de sodio tal como, por ejemplo, quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, tocamida, mexiletina, encamida o flecamida; un bloqueador beta adrenérgico, tal como, por ejemplo, acebutolol, esmolol o sotalol; o un agente que prolongue la repolarización, tal como, por ejemplo, amiodarona; adenosina o digoxina;
- 45 (lxxi) un agente que interfiere con el factor de necrosis tumoral, que incluye, pero no se limita a, etanercept;
- 50 (lxxii) un bloqueador beta, que incluye, pero no se limita a, acebutolol, atenolol, clorhidrato de betaxolol, fumarato de bisoprolol, clorhidrato de carteolol, carvedilol, clorhidrato de celiprolol, clorhidrato de esmolol, clorhidrato de labetalol, levobunolol, tartrato de metoprolol, metipranolol, nadolol, nebivolol, clorhidrato de oxprenolol, pindolol, clorhidrato de sotalol o maleato de timolol;
- 55 (lxxiii) un agente de fotoquimioterapia que incluye, pero no se limita a, PUVA o psoraleno tal como oxsoaleno;
- (lxxiv) un agente fotodinámico, que incluye, pero no se limita a, porfirina;
- 60 (lxxv) una hormona antidiurética o un análogo de la hormona antidiurética;
- 65

(lxxxvi) un antagonista de AR esteroideo o no esteroideo tal como flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, enzalutamida, ARN-509;

(lxxxvii) un anticuerpo de miostatina o un análogo de miostatina;

(lxxxviii) un anticuerpo monoclonal (mAb) ligando RANK, que incluye, pero no se limita a, denosumab (Prolia<sup>MR</sup>) anteriormente AMG162 (Amgen)

(lxxxix) un diurético, que incluye, pero no se limita a, diurético de tiazida, tal como, por ejemplo, bendrofluazida, bendroflumetiazida, benzotiazida, clorotiazida, clortalidona, ciclopentiazida, Diucardin<sup>MR</sup>, Diuril<sup>MR</sup>, Enduron.Rix<sup>MR</sup>, Exna<sup>MR</sup>, HCTZ, hidrocortotiazida, HydroDIURIL<sup>MR</sup>, Hidroflumetiazida, Hydromox<sup>MR</sup>, Hygroton<sup>MR</sup>, Indapamida, Lozol<sup>MR</sup>, Meticlotiazida, metolazona, Mykrox<sup>MR</sup>, Naqua<sup>MR</sup>, Naturetin<sup>MR</sup>, Oretic<sup>MR</sup>, politiazida, quinetazona, Renese<sup>MR</sup>, triclormetiazida, xipamida o Zaroxolyn<sup>MR</sup>; un diurético de asa tal como, por ejemplo, furosemida, bumetanida o torsemida; un diurético ahorrador de potasio tal como, por ejemplo, amilorida, triamtereno, antagonistas de la aldosterona o espironolactona; organomercurial, ácido etacrínico, furosemida, bumetanida, piretanida, muzolimina, clorotiazida y tiazida, ftalimidina, clortalidona, clorexolona, quinazolinona, quinetazona, metolazona, ilenzenesulfonamida, mefrusida, clorobenzamida, clopamidesalicilamida, xipamida, xantina, aminofilina, inhibidor de anhidrasa carbónica, acetazolamida manitol, compuesto ahorrador de potasio, antagonista de la aldosterona, espironolactona;

(xc) un esteroide, que incluye, pero no se limita a, un esteroide androgénico/anabólico tal como testosterona/oxandrolona;

(xci) un inhibidor de proteasoma;

(xcii) un agonista del receptor de melanocortina 4, que incluye, pero no se limita a, bremelanotida;

(xciii) un inhibidor de escualeno epoxidasa o inhibidores de escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de escualeno sintasa);

(xciv) un bloqueador de los canales de calcio, que incluye, pero no se limita a, verapamilo, diltiazem o mebefradil;

(xcv) un mineral, que incluye, pero no se limita a, selenio, magnesio, zinc, cromo, calcio, potasio, platino o derivados o sales de los mismos;

(xcvi) un antagonista del receptor de calcio;

(xcvii) un agonista beta-2;

(xcviii) un broncodilatador anticolinérgico, que incluye, pero no se limita a, teofilina, aminofilina;

(xcix) un agente vasoactivo o un inótropro que incluye, pero no se limita a, digoxina, dopamina, dobutamina, hidralazina, prazosina, carvedilol, nitroprusiato, nitroglicerina, lisinopril, diltiazem, hidrocortotiazida, furosemida, espironolactona, antagonistas del receptor AT-1 (por ejemplo, losartán, irbesartán, valsartán), antagonistas del receptor de ET (por ejemplo, sitaxsentán, atrasentan y compuestos divulgados en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5.612.359 y 6.043.265), antagonista dual de ET/All (por ejemplo, compuestos divulgados en el documento WO 00/01389), inhibidores endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE) (por ejemplo, omapatrilat y gemopatrilat) o nitratos;

(c) un agente contra el cáncer que incluye, pero no se limita a,

(a) un anticuerpo monoclonal, cuyo anticuerpo puede usarse opcionalmente para el diagnóstico, seguimiento o tratamiento del cáncer, incluidos los anticuerpos monoclonales que reaccionan contra antígenos específicos de las células cancerosas, como el anticuerpo monoclonal que actúa como un antagonista del receptor de células cancerosas, aquellos anticuerpos monoclonales que potencian la respuesta inmunitaria del paciente, aquellos que actúan contra los factores de crecimiento celular, bloqueando así el crecimiento de las células cancerosas, aquellos que están conjugados o unidos a fármacos anticancerosos, radioisótopos, otros modificadores de la respuesta biológica, otras toxinas o una combinación de los mismos;

(b) un inhibidor selectivo de la tirosina quinasa que incluye aquellas realizaciones en las que el inhibidor selectivo de la tirosina quinasa inhibe los sitios catalíticos de los receptores promotores del cáncer inhibiendo así el crecimiento tumoral; el inhibidor selectivo de la tirosina quinasa modula la señalización del factor de crecimiento; el inhibidor selectivo de tirosina quinasa se dirige a miembros de la familia EGFR (ERB B/HER); el inhibidor selectivo de la tirosina quinasa es un inhibidor de la tirosina quinasa BCR-ABL; el inhibidor selectivo de la tirosina quinasa es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico; el inhibidor selectivo de la tirosina quinasa es un inhibidor de la tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial

- vascular; el inhibidor selectivo de la tirosina quinasa es un inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF);
- (c) un agente alquilante
- (d) un alcaloide de la vinca, que incluye, pero no se limita a, vindesina
- (e) compuestos de platino, que incluyen, pero no se limitan a, carboplatino
- (f) taxanos, que incluyen, pero no se limitan a, docetaxel
- (g) agentes antineoplásicos, que incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes tales como, por ejemplo, alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, carbocuna, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilmelaminas tales como altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolmelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clomafazina, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida y mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol y pipobromano, antineoplásicos hormonales y antimetabolitos;
- (h) inhibidores de la síntesis de ADN, incluidos agentes alquilantes tales como dimetilsulfato, mitomicina C, mostazas de nitrógeno y azufre, MNNG y NMS; agentes intercalantes tales como tintes de acridina, actinomicinas, adriamicina, antracenos, benzopireno, bromuro de etidio, entrelazamiento de diioduro de propidio y agentes tales como distamicina y netropsina;
- (i) análogos de bases de ADN tales como aciclovir, adenina,  $\beta$ -1-D-arabinósido, ametofterina, aminopterina, 2-aminopurina, afidicolina, 8-azaguanina, azaserina, 6-azauracilo, 2'-azido-2'-desoxinucleósidos, 5-bromodesoxicidina, citosina,  $\beta$ -1-D-arabinósido, diazoxinorleucina, didesoxinucleósidos, 5-fluorodesoxicidina, 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo, hidroxurea y 6-mercaptopurina;
- (j) inhibidores de la topoisomerasa, tales como cumeramicina, ácido naladixico, novobiocina y ácido oxolínico, inhibidores de la división celular, que incluyen colcemida, vinblastina y vincristina; e inhibidores de la síntesis de ARN que incluyen actinomicina D,  $\alpha$ -amanitina y otras amatoxinas fúngicas, cordicepina (3'-desoxiadenosina), diclororibofuranosil bencimidazol, rifampicina, estreptovaricina y estreptolidigina;
- (k) un antagonista de ER, que incluye, pero no se limita a, fulvestrant;
- (l) una vacuna contra el cáncer, incluida una vacuna terapéutica, que trata un cáncer existente; una vacuna profiláctica, por lo tanto, que previene el desarrollo de cáncer, vacuna que puede ser una vacuna de antígeno/adyuvante, una vacuna de tumor de células enteras o una vacuna de células dendríticas. En una realización, la vacuna contra el cáncer comprende vectores virales y/o vacunas de ADN, incluyendo aquellas realizaciones en las que la vacuna contra el cáncer es una vacuna idiótipo;
- (ci) inhibidores de colesterol aciltransferasa (ACAT) que incluyen inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores duales de ACAT-1 y ACAT-2;
- (cii) un análogo de amilina tal como pramlintida;
- (ciii) una proteína de transferencia de éster de colesterol o inhibidor de CETP, que incluye, pero no se limita a, JTT-705, CETi-1;
- (civ) un vasodilatador;
- (cv) un agente antianginoso que incluye, pero no se limita a, nifedipina;
- (cvi) un péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) y análogos, que incluyen, pero no se limitan a, exenatida o liraglutida;
- (cvii) un antagonista del receptor H<sub>2</sub>, que incluye, pero no se limita a, cimetidina y ranitidina, famotidina o nizatidina
- (cviii) un agente hipocolesterolémico;
- (cix) un antihipertensivo que incluye, pero no se limita a, metildopa, reserpina, clonidina y verapamilo;
- (cx) antagonistas parciales de AR, que incluyen, pero no se limitan a, espironolactona, eplerenona;
- (cxi) un antagonista de endotelina;
- (cxii) un inhibidor de ATPasa vacuolar-H<sup>+</sup>-;
- (cxiii) un antagonista del receptor de integrina alfa.nu.beta3;
- (cxiv) un agente para disminuir la hipertrofia de próstata (benigna o maligna);
- (cxv) un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal (MTP);

- (cxvi) un agonista/antagonista de FSH;
- (cxvii) una colchicina;
- 5 (cxviii) un inductor del receptor de LDL (lipoproteínas de baja densidad);
- (cxix) un agente tal como un ligando LXR que potencia la expresión del gen ABC1;
- 10 (cxx) un ligando PR esteroideo o no esteroideo;
- (cxxi) un antibiótico citotóxico;
- (cxxii) un antimetabolito;
- 15 (cxxiii) un agente analgésico;
- (cxxiv) un agente colinomimético, que incluye, pero no se limita a, un fármaco parasimpaticomimético de acción directa tal como, por ejemplo, metacolina, pilocarpina, carbacol o betanecol
- 20 (cxxv) un inhibidor selectivo del receptor de serotonina;
- (cxxvi) un inhibidor del receptor de serotonina norepinefrina;
- (cxxvii) un agente antiinfeccioso;
- 25 (cxxviii) un antagonista del receptor AT-II, que incluye, pero no se limita a, valsartán o telmisartán;
- (cxxix) un agente que trata la transmisión neuromuscular, un estimulante del sistema nervioso;
- 30 (cxxx) terapia de privación de andrógenos;
- (cxxxi) un agente bloqueante muscarínico, que incluye, pero no se limita a, alcaloide de belladona tal como, por ejemplo, atropina o escopolamina;
- 35 (cxxxii) un antagonista del receptor 5-HT<sub>3</sub> que incluye, pero no se limita a, dolasetrón, granisetrón, ondansetrón;
- (cxxxiii) un agonista adrenérgico beta-3;
- (cxxxiv) un inhibidor de DPP-IV, que incluye, pero no se limita a, vildagliptina o sitagliptina;
- 40 (cxxxv) un inhibidor de la lipasa pancreática, que incluye, pero no se limita a, orlistat, cetilistat;
- (cxxxvi) un relajante muscular que incluye, pero no se limita a, metocarbamol, baclofeno, carisoprodol, cloroxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, metaxalona, orfenadrina, nitrito de amilo, pancuronio, tizanidina, clonidina o gabapentina;
- 45 (cxxxvii) un agente vasoconstrictor que incluye, pero no se limita a, adrenalina dimetilarginina, cafeína, cannabis, catecolaminas, descongestionantes, pseudoefedrinas, norepinefrinas, tetrahidrozolina o tromboxano;
- 50 (cxxxviii) un inhibidor de fusión tal como enfuvirtida;
- (cxxxix) un inhibidor de SGLT (transportador 1 de glucosa dependiente de sodio);
- (cxl) un inhibidor de FBPasa (fructosa 1,6-bisfosfatasa);
- 55 (cxli) inhibidores de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) tales como aquellos divulgados en el documento WO 01/68603;
- (cxlii) un antagonista del receptor de fibrinógeno;
- 60 (cxliii) coenzima Q10;
- (cxliv) antioxidantes fólicos;
- (cxlv) uno o más ácidos nucleicos que codifican compuestos estimulantes de los huesos;
- 65 (cxlvi) acil-coenzima A; o

(cxlvii) un agente de elevación de HDL que incluye, pero no se limita a, 1-hidroxiálquil-3-feniltiourea y análogos de la misma;

5 (cxlviii) un agente antimuscarínico que incluye, pero no se limita a, tolterodina o fesoteridina, o

(cxlx) un agente alfa 2 delta que incluye, pero no se limita a, gabapentina o pregabalina;

o sales farmacéuticamente aceptables o derivados de los mismos.

10 Un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3 como se define en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede combinar con uno o más de los siguientes agentes farmacéuticamente activos, osteocalcina, osteonectina; osteoprotegerina; maltolato de galio; metirapona; mitotano; mifepristona; tiazolidindiona; ácido fólico; carnitina; inflamase forte; inflamase leve; melatonina; clenbuterol; metotrexato; probucol; HCT-1026; ácido aminolevulínico; canrenoato; pteridinas; pirazina; carboxamida-triamtereno; o amilorida; propranolol; folistatina; creatinina; catequinas de té verde; palma enana americana; licopeno; genisteína; pentoxifilina; sulfato de hidracina; nicardipina; econpred plus; lotemax; vexol; blefamida; tobradex; polytrim o sales farmacéuticamente aceptables o sus derivados.

20 En una realización preferida, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en estrógenos y derivados de estrógenos, bisfosfonatos, SERM, calcitonina, inhibidores de catepsina K, antagonistas del receptor de integrina alfa.v.beta3, inhibidores de ATPasa vacuolar, antagonistas del VEGF, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes osteoanabólicos, inhibidores de la proteína quinasa, activadores del receptor activado por el proliferador de peroxisomas-gamma. (PPAR-gamma), el polipéptido osteoprotegerina, antagonistas de los receptores de calcio, secretagogos de la hormona del crecimiento, hormona liberadora de la hormona del crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina, proteína morfogenética ósea (BMP), inhibidores del antagonismo de BMP, factores de crecimiento de fibroblastos, vitamina D y derivados de la misma, vitamina K y derivados de la misma, isoflavonas de soja, sales de calcio, sales de fluoruro, todas como se describen en el presente documento, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 En una realización preferida, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un estrógeno o un derivado de estrógeno, o sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 En otra realización preferida, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un bisfosfonato o sus sales farmacéuticamente aceptables. En una realización preferida adicional, el bisfosfonato se selecciona del grupo que consiste en alendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, piridronato, risedronato, tiludronato, zoledronato, sales farmacéuticamente aceptables de estos bisfosfonatos y sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un SERM o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es una calcitonina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un inhibidor de catepsina K, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un antagonista del receptor de una integrina alfa.v.beta.3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un inhibidor de ATPasa vacuolar, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un antagonista de VEGF, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un inhibidor de HMG-CoA reductasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un agente osteoanabólico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un inhibidor de proteína quinasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un activador del receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR-gamma), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es el polipéptido osteoprotegerina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un antagonista del receptor de calcio, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un secretagogo de la hormona del crecimiento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es una hormona liberadora de hormona de crecimiento o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un factor de crecimiento similar a la insulina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es una proteína morfogenética ósea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un inhibidor del antagonismo de BMP, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un factor de crecimiento de fibroblastos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un agente antimuscarínico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una realización preferida adicional, el segundo ingrediente farmacéuticamente activo es un agente alfa 2 delta, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 También se divulgan preparaciones combinadas. En una realización, el término "una preparación combinada" define especialmente un "kit de partes" en el sentido de que los compañeros de combinación como se definieron anteriormente se pueden dosificar de forma independiente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los compañeros de combinación, es decir, simultáneamente, al mismo tiempo, por separado o secuencialmente. En algunas realizaciones, las partes del kit de partes pueden administrarse entonces, por ejemplo, simultánea o cronológicamente escalonadas, es decir, en diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. La proporción de las cantidades totales de los compañeros de combinación, en algunas realizaciones, se puede administrar en la preparación combinada. En una realización, la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, para hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes a tratar o las necesidades de un solo paciente, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a una enfermedad particular, la gravedad de una enfermedad, la edad, el sexo o el peso corporal, como puede determinarlo fácilmente un experto en la técnica. Por lo tanto, un kit comprende dos o más composiciones farmacéuticas separadas, al menos una de las cuales contiene un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos una segunda de las cuales comprende un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y medios para retener por separado dichas composiciones, tales como un recipiente, botella o empaque divididos por láminas de aluminio. Un ejemplo de un kit de este tipo es el familiar blíster utilizado para el envasado de comprimidos, cápsulas y similares. Tal kit es particularmente adecuado para administrar diferentes formas de dosificación, por ejemplo, oral y parenteral, para administrar composiciones separadas a diferentes intervalos de dosificación, o para valorar las composiciones separadas entre sí. Para ayudar al cumplimiento, el kit típicamente comprende instrucciones para la administración y puede estar provisto de un auxiliar de memoria.

55 También se divulga un kit que comprende:

(i) una forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

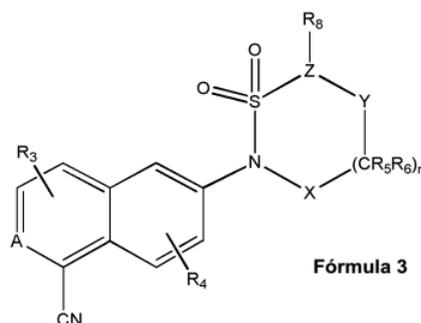
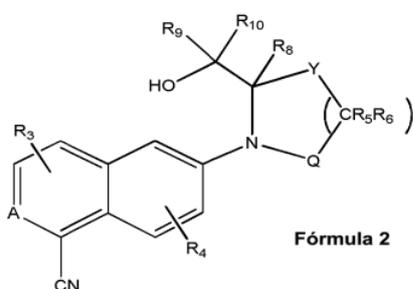
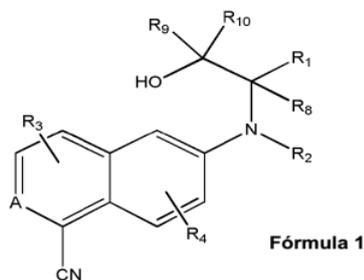
60 (ii) una forma de dosificación farmacéutica que comprende un segundo ingrediente farmacéuticamente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los segundos ingredientes farmacéuticamente activos útiles en los kits incluyen aquellas realizaciones y realizaciones preferidas de segundos ingredientes farmacéuticamente activos divulgados en este documento.

65

También se divulga un kit que comprende:

(i) una forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3,



En la que A es N o  $-\text{CR}_0-$ , en el que  $\text{R}_0$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; o alquilheteroarilo;

X y Y son independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHR}_a-$  o  $-\text{CR}_a\text{R}_b-$ , en los que  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; o,  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_j-$ ,  $-(\text{CHR}_c)_j-$ , o  $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_j-$ , en los que  $\text{R}_c$  y  $\text{R}_d$  son independientemente  $\text{C}_1\text{-C}_6$  cadena lineal o ramificada alquilo, perfluoroalquilo de cadena lineal o ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo; en los que j es 2; 3, 4 o 5;

Z es  $-\text{CR}_e-$ , o  $-\text{N}-$ , en el que  $\text{R}_e$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo;  $\text{R}_1$  es hidrógeno, alquilo, arilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alcoxilcarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, alquilaminocarbonilamino  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, Alquiloxicarbonilamino de cadena lineal o ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquilcarbonilamino de cadena lineal o ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o alquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;

$\text{R}_2$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada;  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo, Alcoxilcarbonilo de cadena lineal o ramificada  $\text{C}_6$ , alquilaminocarbonilamino de cadena lineal o ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o alquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_k-$ ,  $-(\text{CHR}_7)_k-$ , o  $-(\text{CR}_{7a}\text{R}_{7b})_k-$ , en los que  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_{7a}$  y  $\text{R}_{7b}$  son independientemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en los que k es 2; 3, 4 o 5;

$\text{R}_8$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, arilo sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; o alquilheteroarilo; o,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_8$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CHR}_f)_m-$ , o  $-(\text{CR}_f\text{R}_g)_m-$ , en los que  $\text{R}_f$  y  $\text{R}_g$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en los que m es 2; 3, 4 o 5;

$\text{R}_9$  y  $\text{R}_{10}$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o,  $\text{R}_9$  y  $\text{R}_{10}$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_p-$ ,  $-(\text{CHR}_h)_p-$ , o  $-(\text{CR}_h\text{R}_i)_p-$ , en los que  $\text{R}_h$  y  $\text{R}_i$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en los que p es 2; 3, 4 o 5;

Q es  $-\text{CO}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q-$ ,  $-(\text{CHR}_s)_q-$ , o  $-(\text{CR}_s\text{R}_t)_q-$ , en los que  $\text{R}_s$  y  $\text{R}_t$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en los que q es 0, 1, 2 o 3; y, en los que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (ii) una forma de dosificación farmacéutica que comprende un segundo ingrediente farmacéuticamente activo y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Este kit es para uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

10 También se divulga una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente; un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Los segundos ingredientes farmacéuticamente activos útiles en las composiciones divulgadas en este documento incluyen aquellas realizaciones y realizaciones preferidas de segundos ingredientes farmacéuticamente activos divulgados en este documento.

20 Como se usa en el presente documento, el término "excipiente" se entiende como cualquier ingrediente de la composición farmacéutica que no sea el compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente; un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad y la naturaleza de la forma de dosificación, factores que son bien conocidos por el experto en la técnica. El término "excipiente" incluye diluyente, vehículo o adyuvante.

25 Composiciones farmacéuticas adecuadas para el suministro de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se definió anteriormente; un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y los procedimientos para su preparación pueden ser determinados fácilmente por un experto en la técnica. Tales composiciones y procedimientos de preparación se pueden encontrar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

30 Las composiciones farmacéuticas preferidas son las adecuadas para la administración oral. La administración oral puede implicar la deglución, de modo que el ingrediente farmacéuticamente activo ingrese al tracto gastrointestinal, o alternativamente, la administración oral puede involucrar la administración bucal o sublingual por la cual el ingrediente farmacéuticamente activo ingresa al torrente sanguíneo directamente desde la boca. Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas que contienen partículas, líquidos o polvos, pastillas (incluidas las rellenas de líquido), masticables, multipartículas y nanopartículas, geles, solución sólida, liposomas, películas, óvulos, aerosoles y formulaciones líquidas.

35 Las formulaciones de comprimidos adecuadas para la administración oral normalmente comprenden desde aproximadamente 0,1% p/p hasta aproximadamente 80% p/p del ingrediente farmacéutico activo, dependiendo de la dosis, más típicamente desde 5% p/p hasta aproximadamente 60% p/p de la forma de dosificación. Un experto en la materia apreciará que uno de los factores a considerar al determinar el nivel de ingrediente farmacéutico activo adecuado para su inclusión en un comprimido para administración oral es el necesario para asegurar una dosificación adecuada para el paciente. Por ejemplo, cuando se trata de un ingrediente activo que es potente o muy potente, las formulaciones de comprimidos adecuadas para la administración oral pueden comprender una cantidad menor de ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% p/p a aproximadamente 20% p/p del ingrediente farmacéutico activo.

40 Además del ingrediente farmacéutico activo, los comprimidos adecuados para administración oral también comprenden uno o más de los siguientes excipientes. Los comprimidos generalmente contienen un desintegrante. Los ejemplos de desintegrantes incluyen almidón glicolato de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, celulosa

microcristalina, hidroxipropilcelulosa sustituida con alquilo inferior, almidón, almidón pregelatinizado y alginato de sodio. Generalmente, el desintegrante comprenderá desde aproximadamente el 1% p/p hasta aproximadamente el 25% p/p. En una realización, el desintegrante comprenderá desde aproximadamente el 5% p/p hasta aproximadamente el 20% p/p de la forma de dosificación. Los aglutinantes se utilizan generalmente para impartir cualidades cohesivas a la formulación de un comprimido. Los aglutinantes adecuados incluyen celulosa microcristalina, gelatina, azúcares, polietilenglicol, gomas naturales y sintéticas, polivinilpirrolidona, almidón pregelatinizado, hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los comprimidos también pueden contener diluyentes, tales como lactosa (monohidrato, monohidrato seco por aspersion, anhídrido y similares), manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, celulosa microcristalina, almidón y fosfato cálcico dibásico dihidratado. Los comprimidos también pueden comprender opcionalmente agentes tensioactivos, tales como lauril sulfato de sodio y polisorbato 80, y deslizantes tales como dióxido de silicio y talco. Cuando están presentes, los agentes tensioactivos pueden comprender desde aproximadamente el 0,2% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p del comprimido, y los deslizantes pueden comprender desde aproximadamente el 0,2% p/p a aproximadamente el 1% p/p del comprimido. Los comprimidos también contienen generalmente lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, estearilfumarato de sodio y mezclas de estearato de magnesio con lauril sulfato de sodio. Los lubricantes comprenden generalmente de aproximadamente 0,25% p/p a aproximadamente 10% p/p. En una realización, los lubricantes comprenden desde aproximadamente el 0,5% p/p hasta aproximadamente el 3% p/p del comprimido. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes enmascaradores del sabor.

Por ejemplo, las formulaciones ejemplares de comprimidos comprenden hasta aproximadamente 80% p/p del ingrediente farmacéutico activo, desde aproximadamente 0% p/p hasta aproximadamente 90% p/p de aglutinante, desde aproximadamente 0% p/p hasta aproximadamente 95% p/p de diluyente, desde aproximadamente 1% p/p hasta aproximadamente 25% p/p de desintegrante, y desde aproximadamente 0,25% p/p hasta aproximadamente 10% p/p de lubricante.

Las mezclas de comprimidos se pueden comprimir directamente o mediante rodillo para formar comprimidos. Alternativamente, las mezclas de comprimidos, o porciones de mezclas, pueden granularse en húmedo, en seco o en estado fundido, congelarse en estado fundido o extrudirse antes de la formación de comprimidos. La formulación final puede comprender una o más capas y puede estar recubierta o no recubierta; incluso puede estar encapsulada. Las formulaciones de comprimidos se divulgan en *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, vol. 1, por H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Cuando se preparan composiciones farmacéuticas, puede ser necesario ajustar el diámetro medio del volumen de partícula y/o la distribución del tamaño de partícula del ingrediente farmacéutico activo cristalino para optimizar aún más sus propiedades fisicoquímicas u otras propiedades tales como estabilidad de fabricación y/o biodesempeño. Por ejemplo, en algunos casos puede desearse reducir el tamaño de partícula para aumentar la velocidad de disolución. La reducción del tamaño de partícula también se usa a veces para asegurar la uniformidad del contenido para formulaciones que tienen una carga muy baja de ingredientes farmacéuticos activos. Se prefiere que la forma cristalina del ingrediente farmacéutico activo tenga un diámetro medio volumétrico de no más de 50  $\mu\text{m}$  y una distribución del tamaño de partícula tal que el 95% de las partículas del volumen de muestra tengan un diámetro de no más de 130  $\mu\text{m}$ , medido por difracción láser, con dispersión en seco, utilizando técnicas estándar.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral también incluyen formas de dosis de rápida disolución o desintegración tales como las descritas en *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 11 (6), 981-986 de Lang y Chen (2001).

Las formulaciones sólidas para administración oral se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada. La liberación modificada incluye liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada. Las formulaciones de liberación modificada adecuadas se describen en la patente de los Estados Unidos No. 6.106.864. Los detalles de otras tecnologías de liberación adecuadas, tales como dispersiones de alta energía y partículas osmóticas y recubiertas, se encuentran en *Pharmaceutical Technology On-line*, 25 (2), 1-14, de Verma et al., (2001). El uso de goma de mascar para lograr una liberación controlada se describe en el documento WO-A-00/35298.

Otras composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen películas orales consumibles. Estas son típicamente formas de dosificación de película delgada, solubles en agua o hinchables en agua, que pueden disolverse rápidamente o ser mucoadhesivas y típicamente comprenden un polímero formador de película, un aglutinante, un solvente, un humectante, un plastificante, un estabilizador o emulsionante, un agente modificador de la viscosidad y un disolvente. Algunos componentes de la formulación pueden realizar más de una función. El polímero formador de película se puede seleccionar entre polisacáridos naturales, proteínas o hidrocoloides sintéticos y, cuando se incluye en una composición, el polímero formador de película está típicamente presente en el intervalo de aproximadamente 0,01% p/p a aproximadamente 99% p/p, más típicamente en el intervalo de aproximadamente 30% p/p a aproximadamente 80% p/p. Otros posibles ingredientes incluyen antioxidantes, colorantes, saborizantes y potenciadores del sabor, conservantes, agentes estimulantes de la saliva, agentes refrescantes, codisolventes (incluidos aceites), emolientes, agentes de carga, agentes antiespumantes, tensioactivos

y agentes enmascaradores del sabor. Las películas se preparan típicamente mediante secado por evaporación de películas acuosas delgadas recubiertas sobre un soporte o papel de soporte despegable. Esto se puede hacer en un horno o túnel de secado, típicamente un secador de revestimiento combinado, o mediante secado por congelación o vacío.

5 Otras composiciones farmacéuticas adecuadas también incluyen formulaciones líquidas. Las formulaciones líquidas incluyen suspensiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden emplearse como cargas en cápsulas blandas o duras y típicamente comprenden un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa o un aceite adecuado y uno o más agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también se pueden preparar mediante la reconstitución de un sólido, por ejemplo, de un sobre.

15 Las composiciones farmacéuticas también se pueden adaptar para la administración del componente activo directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Tal administración parenteral incluye la administración intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluyendo microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión. Las composiciones farmacéuticas adecuadas también incluyen aquellas para administración tópica a la piel o mucosas, es decir, por vía dérmica o transdérmica.

20 Aún otras composiciones farmacéuticas adecuadas son aquellas adaptadas para administración intranasal o para inhalación, típicamente en forma de polvo seco (ya sea solo, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componente mixto, por ejemplo, mezclado con fosfolípidos, tal como fosfatidilcolina) de un inhalador de polvo seco, como un aerosol de un recipiente presurizado, bomba, rociador, atomizador (preferiblemente un atomizador que use electrohidrodinámica para producir una niebla fina) o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano, o como gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano o ciclodextrina. El recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador contiene una solución o suspensión del ingrediente farmacéuticamente activo, cuya solución o suspensión también comprende, por ejemplo, etanol, etanol acuoso o un agente alternativo adecuado para dispersar, solubilizar o extender la liberación del compuesto, un propulsor como disolvente y un tensioactivo opcional, tal como trioleato de sorbitán, ácido oleico o un ácido oligoláctico. Antes de su uso en una formulación de suspensión o polvo seco, el producto farmacéutico se microniza a un tamaño adecuado para su administración por inhalación (típicamente menos de 5 µm). Esto se puede lograr mediante cualquier procedimiento de trituración apropiado, tal como molienda por chorro en espiral, molienda por chorro en lecho fluido, procesamiento de fluido supercrítico para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por pulverización. Se pueden formular cápsulas (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), ampollas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador para que contengan una mezcla en polvo del compuesto divulgado anteriormente, una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón y un modificador del rendimiento tal como l-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato, preferiblemente este último. Otros excipientes adecuados incluyen dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las formulaciones para administración intranasal se pueden formular para que sean de liberación inmediata y/o modificada usando, por ejemplo, PGLA. La liberación modificada incluye liberación retardada, sostenida, pulsada, controlada, dirigida y programada.

45 Las composiciones farmacéuticas también incluyen aquellas formuladas para administrarse directamente en el ojo o el oído, típicamente en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina estéril isotónica con pH ajustado.

50 Las composiciones farmacéuticas comprenden opcionalmente sabores. Se pueden añadir sabores adecuados, tales como mentol y levomentol, o edulcorantes, como sacarina o sacarina sódica.

55 Las composiciones farmacéuticas también comprenden opcionalmente entidades macromoleculares solubles, tales como ciclodextrina y sus derivados adecuados o polímeros que contienen polietilenglicol, con el fin de mejorar la solubilidad, velocidad de disolución, sabor, biodisponibilidad y/o estabilidad del ingrediente activo cuando se usa cualquiera de los modos de administración antes mencionados. Los complejos de fármaco-ciclodextrina, por ejemplo, se encuentran generalmente útiles para la mayoría de las formas de dosificación y vías de administración. Pueden usarse tanto complejos de inclusión como complejos de no inclusión. Como alternativa a la complejación directa con el fármaco, la ciclodextrina se puede utilizar como aditivo auxiliar, es decir, como vehículo, diluyente o solubilizante. Las más utilizadas para estos fines son las ciclodextrinas alfa, beta y gamma, ejemplos de las cuales se pueden encontrar en las publicaciones de patentes internacionales WO-A-91/11172, WO-A-94/02518 y WO-A-98/55148.

65 Las composiciones farmacéuticas preferidas son aquellas que son adecuadas para la administración oral. Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral y están en forma de comprimido o cápsula.

También se divulgan terapias combinadas y composiciones de las mismas como se describe en este documento, para el tratamiento y/o prevención de cualquier enfermedad, trastorno o afección, según sea apropiado, como apreciará un experto en la técnica, e incluye en particular esas realizaciones y realizaciones preferidas de trastornos y afecciones divulgadas en este documento.

También se divulga un procedimiento para modular la actividad de un receptor de andrógenos en un sujeto que lo necesita, que comprende poner en contacto dicho receptor de andrógenos con una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, modulando así la actividad de dicho receptor de andrógenos.

También se divulga un procedimiento para tratar un trastorno o afección relacionados con la desregulación de un receptor de andrógenos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se divulga un procedimiento para tratar un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tratando de ese modo dicha enfermedad o afección.

También se divulga una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizar como medicamento.

También se divulga una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno o afección relacionados con la desregulación de un receptor de andrógenos.

También se divulga un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la tratamiento de un trastorno o afección en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno

mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

5 También se divulga el uso de una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección relacionados con la desregulación de un receptor de andrógenos.

10 También se divulga el uso de una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

30 También se divulga una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en este documento, o un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un trastorno o afección relacionados con la desregulación de un receptor de andrógenos.

35 También se divulga una composición farmacéutica que comprende una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar un trastorno o afección en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

55 También se divulga un kit que comprende:

(i) una forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable; y

60 (ii) una forma de dosificación farmacéutica que comprende un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, como se define en el presente documento, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la

enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. En otra realización, la dosis diaria total de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg. En otra realización más, la dosis diaria total de un compuesto de Fórmula 1, 2 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está típicamente en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg. De manera similar, para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total del segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. En otra realización, la dosis diaria total de un compuesto del segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg. En otra realización más, la dosis diaria total del segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está típicamente en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg. La dosis diaria total de uno o ambos compuestos farmacéuticamente activos puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, a discreción del médico, caer fuera del intervalo típico dado en el presente documento, por ejemplo, para hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes a ser tratada o las necesidades de un solo paciente, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la enfermedad particular, la gravedad de la enfermedad, la edad, el sexo o el peso corporal, como puede determinar fácilmente un experto en la técnica. Las dosis indicadas se basan en un sujeto humano promedio que tiene un peso de aproximadamente 65 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso esté fuera de este intervalo, tal como bebés y ancianos.

Las combinaciones divulgadas en el presente documento también son útiles en el campo de la medicina veterinaria. Las dosis y formas de dosificación descritas anteriormente en el presente documento para sujetos humanos pueden ajustarse para adaptarse al tamaño variable de los animales, como es bien conocido por los expertos en la técnica veterinaria.

También se divulga una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo.

También se divulga una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1).

También se divulga, 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo en su forma de base libre.

Hay varios procedimientos analíticos que un experto en la técnica puede usar para analizar formas sólidas, en particular formas sólidas cristalinas. El término "analizar", como se usa en este documento, debe entenderse que significa obtener información sobre la estructura en estado sólido de las formas sólidas. Por ejemplo, la difracción de rayos X en polvo es una técnica adecuada para diferenciar formas sólidas amorfas de formas sólidas cristalinas y para caracterizar e identificar formas sólidas cristalinas, ya que diferentes formas cristalinas exhiben diferentes patrones de rayos X en polvo. Se puede encontrar una discusión de la teoría de los patrones de difracción de rayos X en polvo en Clearfield, Reibenspies y Bhuvanesh (Editores), Principles and Applications of Powder Diffraction: Edición 1, Wiley, John & Sons, Incorporated (2008).

Debido a las diferencias en los instrumentos, las muestras y la preparación de las muestras, pueden producirse variaciones menores en los valores máximos en las técnicas espectroscópicas. En un patrón de difracción de rayos X en polvo, la precisión típica de un valor del eje  $x$   $2\text{-theta}$  de un patrón de rayos X en polvo es del orden de más o menos  $0,2^\circ$   $2\text{-theta}$ . Como tal, un valor pico reportado en  $9,2^\circ$   $2\text{-theta}$  podría ocurrir en cualquier lugar entre  $9,0^\circ$   $2\text{-theta}$  y  $9,4^\circ$   $2\text{-theta}$  cuando se mide en la mayoría de los difractómetros de rayos X en la mayoría de las condiciones. En espectros FT-Raman la precisión típica de un desplazamiento Raman es del orden de más o menos  $2\text{ cm}^{-1}$ . En una RMN de estado sólido, la precisión típica de un desplazamiento de pico de  $^{13}\text{C}$  es del orden de más o menos  $0,2$  ppm.

- En una realización preferida adicional, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9 y 15,2.
- 5 En una realización aún más preferida, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) presenta un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9 y 15,2 y uno o más picos característicos adicionales expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) seleccionados del grupo que consiste de 17,1; 17,3 y 18,5.
- 10 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9; 15,2 y 17,1.
- 15 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9; 15,2 y 17,3.
- 20 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9; 15,2 y 18,5.
- 25 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9; 15,2; 17,1 y 17,3.
- 30 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9; 15,2; 17,1 y 18,5.
- 35 En una realización aún más preferida, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9; 15,2; 17,1; 17,3 y 18,5.
- 40 En una realización aún más preferida, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) como se muestra en la Tabla 1.
- 45 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708, 1.555 y 2.230.
- 50 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 15,3 y 136,6.
- 55 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 15,3; 136,6 y 143,2.
- 60 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) como se muestra en la Tabla 3.
- 65 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9 y exhibe espectros FT-Raman que tienen uno o más picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) seleccionado del grupo que consiste de 708, 1555 y 2230.

- 5 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9 y exhibe espectros FT-Raman que tienen un pico característico expresado en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) en 708.
- 10 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9 y 15,2 y exhibe espectros FT-Raman con picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) en 708, 1555 y 2230.
- 15 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9 y exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) a 136,6.
- 20 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8, 10,9 y 15,2 y exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) a 136,6.
- 25 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8, 10,9 y 15,2 y presenta un espectro de RMN en estado sólido con picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) a 15,3 y 136,6.
- 30 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708 y 2.230 y exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) a 136,6.
- 35 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe una Los espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708 y 2.230 y exhiben espectros de RMN en estado sólido con picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) a 15,3 y 136,6.
- 40 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708, 1.555 y 2230 y exhibe un espectro de RMN en estado sólido con picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) a 15,3 y 136,6.
- 45 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9, un espectro FT-Raman que tiene picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708 y 2.230 y presenta un espectro de RMN en estado sólido que tiene un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) a 136,6.
- 50 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9, un espectro FT-Raman que tiene picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708 y 2.230 y presenta un espectro de RMN en estado sólido que tiene picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) a 15,3 y 136,6.
- 55 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8; 10,9 y 15,2, espectros FT-Raman que tiene picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708, 1.555 y 2.230 y exhibe espectros de RMN de estado sólido que tienen picos característicos expresados en ppm ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) a 15,3 y 136,6.
- 60 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) a 7,8 y 10,9 y exhibe ya sea espectros FT-Raman que tienen uno o más picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) seleccionados del grupo que consiste de 708, 1.555 y 2.230; y/o espectros de RMN de estado sólido que tiene un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2 \text{ ppm}$ ) a 136,6.
- 65 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe espectros FT-Raman que tienen picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ ) a 708 y 2.230

y exhibe ya sea un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno o más picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) seleccionados del grupo que consiste de 7,8, 10,9, 15,2, 17,1, 17,3 y 18,5; y/o espectros de RMN de estado sólido que tiene un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 136,6.

5 En otra realización, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) exhibe ya sea, espectros de RMN de estado sólido que tienen un pico característico expresado en ppm ( $\pm 0,2$  ppm) a 136,6 y exhibe un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene uno o más picos característicos expresados en grados 2-theta ( $\pm 0,2^\circ$  2-theta) seleccionados del grupo que consiste en 7,8; 10,9; 15,2; 17,1; 17,3 y 18,5; y/o exhibe espectros FT-Raman que tienen uno o más picos característicos expresados en  $\text{cm}^{-1}$  ( $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ )  
10 seleccionados del grupo que consiste en 708, 1.555 y 2.230.

En una realización preferida, la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo es anhidra.

15 También se divulga un procedimiento para preparar una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, cuyo proceso comprende la etapa de cristalización de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo a partir de un disolvente, en el que el disolvente preferiblemente comprende acetona. En una realización alternativa, el disolvente comprende acetona y agua. En una realización, el disolvente es acetona. En otra realización, el disolvente es acetona y agua.

20 También se divulga una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable y procedimientos para preparar tales composiciones farmacéuticas.

25 También se divulga una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, y procedimientos para preparar tales composiciones farmacéuticas.

30 Las composiciones farmacéuticas preferidas de la forma cristalina son aquellas que son adecuadas para la administración oral. Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral y están en forma de un comprimido o una cápsula.

35 También se divulga un procedimiento para modular la actividad de un receptor de andrógenos en un sujeto que lo necesita, que comprende poner en contacto dicho receptor de andrógenos con una cantidad eficaz de una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, modulando así la actividad de dicho receptor de andrógenos.

40 También se divulga un procedimiento para modular la actividad de un receptor de andrógenos en un sujeto que lo necesita, que comprende poner en contacto dicho receptor de andrógenos con una cantidad eficaz de la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica de la misma, modulando así la actividad de dicho receptor de andrógenos.

45 También se divulga un trastorno o afección relacionada con la desregulación de un receptor de andrógenos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo.

50 También se divulga un trastorno o afección relacionada con la desregulación de un receptor de andrógenos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica de la misma.

55 También se divulga un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona entre anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipogonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedad neurodegenerativa; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y atrofia muscular que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, tratando de  
60 ese modo dicha enfermedad o afección.

65 También se divulga un procedimiento para tratar un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona entre anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipogonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedad neurodegenerativa;

enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y atrofia muscular que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, tratando así dicha enfermedad o afección.

5 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatoagénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo, que comprende administrar a dicho sujeto, una cantidad eficaz de una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, tratando de ese modo dicha enfermedad o afección.

25 También se divulga un procedimiento para tratar y/o prevenir un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatoagénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo, que comprende administrar a dicho sujeto, una cantidad eficaz de la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica de la misma, tratando de ese modo dicha enfermedad o afección.

45 También se divulga una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para uso como medicamento.

También se divulga la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso como medicamento.

50 También se divulga 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección relacionados con la desregulación de un receptor de andrógenos.

55 También se divulga la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección relacionados con la desregulación de un receptor de andrógenos.

60 También se divulga 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionado del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipogonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedad neurodegenerativa; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y atrofia muscular.

65

También se divulga 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1), o una composición farmacéutica de la misma, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipogonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedad neurodegenerativa; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y atrofia muscular.

También se divulga una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

También se divulga la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

También se divulga la forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección relacionados con la desregulación de un receptor de andrógenos.

También se divulga la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección relacionados con la desregulación de un receptor de andrógenos.

También se divulga una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipogonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedad neurodegenerativa; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y pérdida de masa muscular.

También se divulga la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipogonadismo; pérdida de fuerza y / o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía;

atrofia muscular; enfermedad neurodegenerativa; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y pérdida de masa muscular.

5 También se divulga una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

20 También se divulga la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculoesquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatogénica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

35 También se divulga una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo para tratar un trastorno o afección relacionada con la desregulación de un receptor de andrógenos.

40 También se divulga una composición farmacéutica que comprende la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo para tratar un trastorno o afección relacionados con la desregulación de un receptor de andrógenos.

45 También se divulga una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo para tratar un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipogonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedad neurodegenerativa; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y pérdida de masa muscular.

50 También se divulga una composición farmacéutica que comprende la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo para tratar un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; deterioro musculoesquelético; caquexia; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipogonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedad neurodegenerativa; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; y pérdida de masa muscular.

55 También se divulga una composición farmacéutica que comprende una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, para tratar un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro

musculo-esquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermato-génica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

También se divulga una composición farmacéutica que comprende la Forma (1) cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, para tratar un trastorno o afección seleccionada del grupo que consiste en anemia; anorexia; artritis; enfermedad ósea; hiperplasia prostática benigna; deterioro musculo-esquelético; caquexia; caquexia asociada con cáncer; cáncer; fragilidad; deterioro funcional relacionado con la edad en los ancianos; deficiencia de la hormona del crecimiento; trastornos hematopoyéticos; reemplazo hormonal; hipergonadismo; pérdida de fuerza y/o función muscular; distrofias musculares; pérdida de masa muscular después de cirugía; atrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas; enfermedad neuromuscular; obesidad; osteoporosis; sarcopenia, incluida la sarcopenia en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; un procedimiento para mejorar la destreza y el movimiento de un sujeto; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermato-génica; atrofia muscular; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; trastorno/alteración o desequilibrio hormonal; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; pérdida de cabello; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno hémico o linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; enfermedad metabólica; trastorno de origen ambiental; un mecanismo de comportamiento; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética e incontinencia urinaria de esfuerzo.

La forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, también puede ser útil en el campo de la medicina veterinaria. Las dosis y formas de dosificación descritas anteriormente en el presente documento para sujetos humanos pueden ajustarse para adaptarse al tamaño variable de los animales, como es bien conocido por los expertos en la técnica veterinaria. También se divulga un procedimiento para afectar la composición del cuerpo del animal, aumentar la masa magra, reducir la masa grasa, reducir el porcentaje de masa grasa, aumentar la relación magro: grasa, aumentar la ganancia diaria promedio (ADG) o disminuir la relación de alimentación a ganancia (F: G) de un animal, o aumentar la eficiencia de alimentación en un animal, en el que el procedimiento comprende administrar al animal una cantidad eficaz de una forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo. En una realización preferida, el animal es una vaca o un cerdo. La frase "aumento de la masa magra" generalmente se refiere al aumento de la masa muscular en un animal, que en muchos casos se considera un cuerpo animal más deseable para el consumo alimentario humano. "Reducir la masa grasa" y "reducir el porcentaje de masa grasa" se refieren a la reducción de la producción de grasa en un animal. La frase "magro: grasa", como por ejemplo en "aumento de magro: grasa" se refiere generalmente a la proporción de masa magra en un animal en relación con la masa grasa en el animal. En muchos casos, se considera que un aumento de la relación magro: grasa en un animal para producir un cuerpo animal es más deseable para el consumo humano. La frase "F: G" se refiere a la relación de ingreso de pienso en un animal en relación con la ganancia de peso (producción) en el animal. Una disminución de F: G aumenta la productividad desde un punto de vista económico. Las formas de dosificación, la cantidad eficaz de ingrediente activo y las composiciones adecuadas serán conocidas por los expertos en la técnica que pueden usarse para tales aplicaciones veterinarias.

La forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una composición farmacéutica del mismo, también puede combinarse de forma útil con otros principios activos farmacéuticos conocidos en el campo veterinario. Dichas combinaciones se pueden lograr administrando el compuesto cristalino mencionado con anterioridad a un animal, como se describe en este documento, en una forma o unidad de dosificación, y administrando el segundo ingrediente farmacéutico activo al animal por separado, en una forma o unidad de dosificación separada. La administración al animal de las dos formas de dosificación separadas puede ser al mismo tiempo o en cualquier orden. En otra realización, el compuesto cristalino mencionado anteriormente y el segundo ingrediente farmacéutico (o ingredientes farmacéuticos adicionales) se combinan juntos en la misma forma de dosificación y se administran al animal juntos.

### Ejemplos

Todos los compuestos de Fórmula 1, 2 o 3, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se pueden preparar mediante los procedimientos experimentales generales y específicos descritos a continuación en combinación con el

conocimiento general común de un experto en la técnica (véase, por ejemplo, Comprehensive Organic Chemistry, Ed. Barton y Ollis, Elsevier; Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, Larock, John Wiley and Sons).

- 5 Las siguientes preparaciones y ejemplos no limitantes ilustran la preparación de compuestos de la presente invención.

A menos que se indique lo contrario, todos los materiales de partida y reactivos están disponibles comercialmente o son conocidos de fuentes bibliográficas.

- 10 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de  $^1\text{H}$  fueron en todos los casos coherentes con las estructuras propuestas. Los desplazamientos químicos característicos ( $\delta$ ) se dan en partes por millón campo abajo del tetrametilsilano utilizando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete; br, amplio. Los espectros de masas (m/z) se registraron utilizando ionización por electroaspersión (ESI) o ionización química a presión atmosférica (APCI). Se han utilizado las siguientes abreviaturas para disolventes comunes:  $\text{CDCl}_3$ , deuterocloroformo;  $d_6$ -DMSO, deuterodimetilsulfóxido;  $\text{CD}_3\text{OD}$ , deuterometanol; THF, tetrahidrofurano; DCM, diclorometano; EtOAc, acetato de etilo; MeOH, metanol; DMF, dimetilformamida. "Amoníaco" se refiere a una solución concentrada de amoníaco en agua que posee un peso específico de 0,88. Cuando se ha utilizado cromatografía en capa fina (TLC), se refiere a TLC en gel de sílice utilizando placas de gel de sílice 60 F<sub>254</sub>, R<sub>f</sub> es la distancia recorrida por un compuesto dividida por la distancia recorrida por el frente del disolvente en una placa de TLC.

#### Difracción de rayos X en polvo

- 25 El análisis de difracción de rayos X en polvo se realizó usando un difractómetro Bruker AXS D8 ADVANCE equipado con una fuente de radiación de Cu (promedio de K- $\alpha$ ). El sistema está equipado con un espejo Gobel y 2,5 ranuras axiales de Soller en el lado primario. El lado secundario utiliza 2,5 ranuras axiales de Soller y ranuras motorizadas. La radiación difractada fue detectada por un detector Lynx Eye XE. El voltaje y el amperaje del tubo de rayos X se establecieron en 40 kV y 40 mA respectivamente. Los datos se recopilaron en la configuración Theta-2-Theta con una fuente de longitud de onda K-alfa de Cu (promedio) escaneando de 3,0 a 40,0 grados 2-Theta usando un tamaño de paso de 0,03 grados y un tiempo de paso de 1,0 segundos, a temperatura ambiente. Las muestras se prepararon colocándolas en un soporte de fondo bajo de silicio y se rotaron durante la recolección. Los datos se recopilaron utilizando el software Bruker DIFFRAC Plus (versión 2.0) y el análisis se realizó con el software EVA diffract plus (versión 3.1).

- 35 El archivo de datos PXRD no se procesó antes de la búsqueda de picos. Usando el algoritmo de búsqueda de picos en el software EVA diffract plus (Versión 3.1), se seleccionaron picos con un valor de umbral de 1 y se usó un valor de anchura de 0,3 para hacer asignaciones de picos preliminares. El resultado de las asignaciones automatizadas se verificó visualmente para asegurar la validez y los ajustes realizados manualmente si era necesario, de acuerdo con la práctica de rutina de un experto en la materia. Generalmente se eligieron picos con una intensidad relativa de  $\geq 10\%$ . También se descartaron los picos que no se resolvieron o que eran compatibles con el ruido. Un error típico asociado con la posición del pico de PXRD es  $\pm 0,2^\circ$  2-theta.

- 45 Como se usa en este documento, los términos "PXRD" y "patrón de difracción de rayos X en polvo" se consideran intercambiables y son sinónimos del término "patrón de difracción de rayos X en polvo".

#### Transformada de Fourier Raman (FT-Raman)

- 50 El análisis de espectros FT-Raman se realizó usando un accesorio de FT-Raman de Nicolet NXR unido al banco de FT-IR. El espectrómetro estaba equipado con un láser de Nd: YVO4 de 1.064 nm y un detector de germanio enfriado con nitrógeno líquido. Antes de la adquisición de datos, se realizaron verificaciones de rendimiento y calibración del instrumento utilizando poliestireno. Las muestras se analizaron en tubos de vidrio para RMN que se giraron durante la recolección espectral. Los espectros se recogieron utilizando 0,5 W de potencia láser y 512 escaneos coagregados. El intervalo de recolección fue de 3.700 a 50  $\text{cm}^{-1}$ . Los espectros de API se registraron utilizando una resolución de 2  $\text{cm}^{-1}$  y se utilizó la apodización de Happ-Genzel para todos los espectros. Un error típico asociado con el desplazamiento de pico de FT-Raman es  $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ . Se espera que, debido a la similitud de las técnicas de espectros FT-Raman y dispersivos Raman, las posiciones de los picos reportadas en el presente documento obtenidas usando espectroscopía FT-Raman probablemente sean consistentes con aquellas que se observarían usando espectroscopía dispersiva Raman asumiendo una calibración apropiada del instrumento.

#### RMN de estado sólido

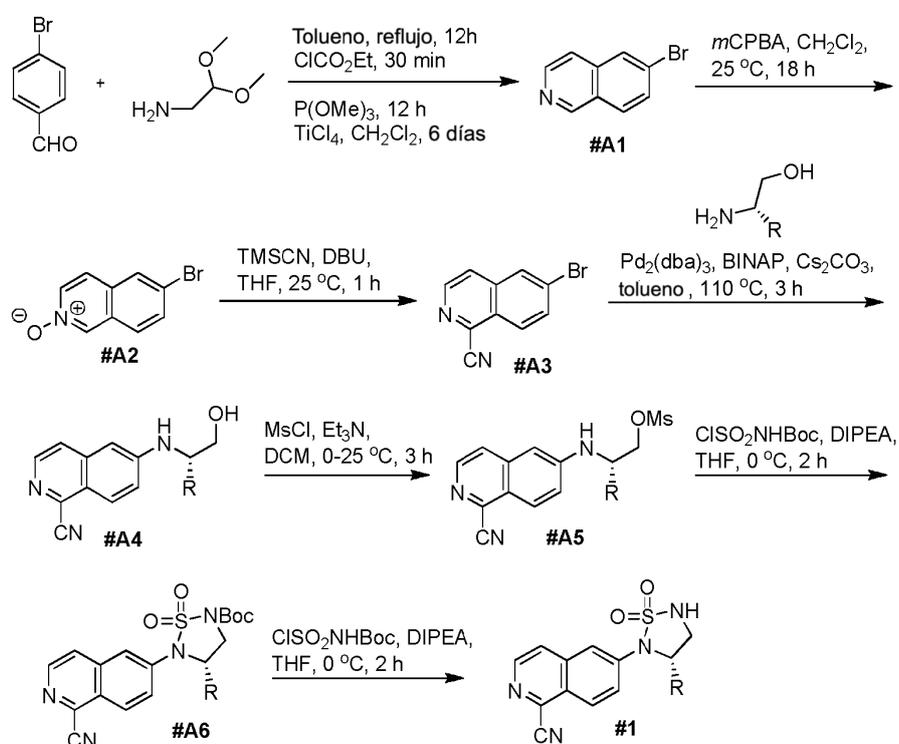
- 65 El análisis de espectros de RMN de estado sólido (RMNes) se realizó a 25 °C en una sonda CPMAS Varian de 4 mm colocada en un espectrómetro RMN Varian VNMR de 400 MHz (frecuencia  $^1\text{H}$ ). La muestra se empaquetó en un rotor y el rotor se orientó en el ángulo mágico y se hizo girar a 8,0 kHz. El espectro de RMNes de carbono se recogió usando un experimento de giro de ángulo mágico de polarización cruzada desacoplado de protones (CPMAS) con

supresión de banda lateral de giro TOSS (supresión total de bandas laterales de giro). El tiempo de contacto de polarización cruzada se estableció en 3 ms y el retardo de reciclado en 30 segundos. Se hizo referencia al espectro de carbono usando un patrón externo de adamantano cristalino, estableciendo su resonancia campo abajo a 38,5 ppm (como se determina a partir de TMS puro).

El archivo de datos de RMNes se procesó antes de la búsqueda de picos. La selección automática de picos se realizó utilizando el software Bruker-BioSpin TopSpin (Versión 3.1). Generalmente, se utilizó un valor umbral del 5% de intensidad relativa para la selección de picos. Un error típico asociado con el valor del eje x del desplazamiento químico de  $^{13}\text{C}$  (ppm) para RMNes es  $\pm 0,2$  ppm.

### DSC

Las mediciones de DSC se realizaron con un DSC Discovery (TA Instruments) equipado con un accesorio de enfriamiento refrigerado. Se pesaron aproximadamente 2-5 mg de muestra sólida en una bandeja de aluminio estándar/Tzero y se selló de manera no hermética. La muestra se colocó en una celda con purga continua de nitrógeno seco (50 ml/min) y se calentó de 25 °C a 250 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. La constante de celda se determinó usando indio y la calibración de temperatura se realizó usando indio y estaño como patrones. Los datos experimentales se analizaron utilizando software disponible comercialmente (software TA Universal Analysis 2000/Trios, TA Instruments).



**Etapa 1. Síntesis de 6-bromoisquinolina (#A1).** Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (300,0 g, 1620,0 mmol) y dimetil acetal de amino acetaldehído (170,4 g, 1620 mmol) en tolueno anhidro (1,5 l) se calentó a reflujo en un condensador Dean-Stark durante 12 h. La solución se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF anhidro y se enfrió a -10° C. Se añadió cloroformiato de etilo (193,3 ml, 1782 mmol) y se agitó durante 10 min a -10 °C y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió gota a gota trimetilfosfito (249,6 ml, 1782,0 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó durante 10 h a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en DCM anhidro (1,5 l) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota tetracloruro de titanio (1,2 l, 6480 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 6 días. La mezcla de reacción se vertió en hielo y el pH se ajustó a 8 - 9 con una solución acuosa de NaOH 6 N. La suspensión se extrajo tres veces con EtOAc. La capa orgánica se extrajo con HCl 3 M. La solución acuosa ácida se ajustó a pH entre 7 y 8 con soluciones de NaOH 3 N y se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. El compuesto crudo se disolvió en una cantidad mínima de DCM y se mezcló con pentano para obtener el compuesto #A1 en forma de un sólido de color marrón claro. Rendimiento: 90 g (35%). R<sub>f</sub>: 0,6 (EtOAc al 30% en éter de petróleo).

LCMS  $m/z$  = 209 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  7,82 (m, 2 H), 8,11 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 2 H), 8,30 (br s, 1 H), 8,56 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1 H), 9,35 (s, 1 H).

**Etapa 2.** Síntesis de 2-óxido de 6-bromoisoquinolina (**#A2**). Se añadió ácido *m*-cloroperoxibenzoico (120,0 g, 720,0 mmol) a una solución de **#A1** (90,0 g, 480,0 mmol) en DCM (500 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadió NaOH 1 N a la mezcla de reacción agitada para ajustar el pH a 7 - 8. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para producir un producto crudo. El producto sólido se trituró con la mezcla de *n*-pentano y etanol (8: 2) para obtener el **#A2** como un sólido blanco. Rendimiento: 65 g (60%). R<sub>f</sub>: 0,2 (EtOAc).

LCMS *m/z* = 225 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 7,83 (m, 2 H), 7,91 (d, *J* = 6,8 Hz, 1 H), 8,21 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1 H), 8,26 (br s, 1 H), 8,97 (s, 1 H).

**Etapa 3.** Síntesis de 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo (**#A3**). Se añadió gota a gota cianuro de trimetilsililo (52,0 ml, 580,0 mmol) a la solución agitada de **#A2** (65,0 g, 290,0 mmol) y DBU (50,0 ml, 348,0 mmol) en THF (500 ml) a temperatura ambiente durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la solución se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) con EtOAc al 0-4% en éter de petróleo como eluyente para obtener **#A3** como un sólido blanco. Rendimiento: 41 g (61%). R<sub>f</sub>: 0,6 (EtOAc al 30% en éter de petróleo).

LCMS *m/z* = 233 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 8,07 (dd, *J* = 11,2, 2,0 Hz, 1 H), 8,21 (m, 2 H), 8,55 (br s, 1 H), 8,77 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H).

**Un procedimiento general para preparar los compuestos intermedios de #A4, #A5, #A6 y #1, #2, #3, #4, #6, #7.**

**Etapa 4.** Se desgasificó una solución de **#A3** (1 eq.) en tolueno (50 ml) burbujeando con gas argón durante 15 min y luego se añadieron Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,03 eq.), BINAP (0,06 eq.) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 eq.) a la solución seguido de la adición de aminoalcohol (2 eq.). La mezcla se calentó a 100 °C en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener un producto crudo. Los compuestos crudos se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) utilizando MeOH al 0-5% en DCM. Rendimientos: 25 - 45%.

**Etapa 5.** Se añadió gota a gota MsCl (1 eq.) a una solución de **#A4** (1 eq.) y Et<sub>3</sub>N (2 eq.) en DCM (10 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. Los productos crudos se utilizaron en la siguiente etapa sin más purificación.

**Etapa 6.** Se añadió lentamente *t*-butanol (2 eq.) a una solución de isocianato de cloro sulfonilo (2 eq.) en tolueno (1 ml/1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Esta solución (clorosulfonilcarbamato de *t*-butilo) se añadió luego a una solución de **#A5** (1 eq.) Y DIPEA (4 eq.) en THF y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera, luego se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100 - 200) usando EtOAc al 0 - 40% en éter de petróleo.

**Etapa 7.** Se añadió TFA a una solución de **#A6** (1 eq.) en DCM (8 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se neutralizó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. luego se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y luego se concentró. Los productos crudos se purificaron triturando con DCM y pentano para proporcionar el compuesto. En el caso de materiales racémicos, los enantiómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral.

Columna: CHARFLPAK IA, 4,6 mm x 250, 5 μm; Fase móvil: *n*-hexano: EtOH (65:35) (3 veces: 35:65; 2 veces: 70:30); Caudal: 1 ml/min; eluyente: EtOH.

## Ejemplo 1

6-[(3S)-3-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (**#1**; R = CH<sub>3</sub>)

LCMS *m/z* = 289,1 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,37 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 3,27 (m, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 4,63 (m, 1 H), 7,17 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,89 (dd, *J* = 10,7, 2,1 Hz, 1 H), 8,26 (m, 2 H), 8,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H).

## Ejemplo 2

6-[(3S)-3-etil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoguino-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (**#2**; R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

LCMS  $m/z$  = 303,1 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0,92 (t,  $J$  = 7,4 Hz, 3 H), 1,61 - 1,86 (m, 2 H), 3,36 (dd,  $J$  = 12,6, 4,0 Hz, 1 H), 3,67 (dd,  $J$  = 12,5, 6,5 Hz, 1 H), 4,40 - 4,54 (m, 1 H), 7,73 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1 H), 7,89 (dd,  $J$  = 9,2, 2,3 Hz, 1 H), 8,11 (br s, 1 H), 8,17 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H), 8,27 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1 H), 8,62 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H).

5

**Ejemplo 3**

6-[(3R)-1,1-dióxido-3-(2,2,2-trifluoroetil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (**#3**; R =  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ )

10

LCMS  $m/z$  = 357,1 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  2,72 - 3,02 (m, 2 H), 3,72 - 3,87 (m, 1 H), 4,94 - 5,06 (m, 1 H), 7,76 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1 H), 7,89 (dd,  $J$  = 9,2, 2,2 Hz, 1 H), 8,19 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H), 8,28 - 8,36 (m, 2 H), 8,65 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H) (pico adicional bajo el pico del agua).

15 **Ejemplo 4**

6-[(3R)-1,1-dióxido-3-(2-feniletíl)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (**#4**; R =  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ )

20 LCMS  $m/z$  = 379,2 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  2,01 (br s, 2H), 2,63 - 2,81 (m, 2H), 3,51 (br s, 1H), 3,71 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1H), 4,52 (br s, 1 H), 7,10 - 7,39 (m, 5 H), 7,51 (br s, 1 H), 7,85 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1 H), 8,17 - 8,33 (m, 2 H), 8,62 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1 H).

25 **Ejemplo 5**

6-[1-metil-(3S)-3-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (**#5**, R =  $\text{CH}_3$ , N- $\text{CH}_3$ )

Se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 eq.) y MeI (2 eq.) a una solución de **#1** (1 eq.) en DMF (3 ml) a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó. Los productos crudos se purificaron triturando con DCM y pentano para obtener el compuesto puro.

30 LCMS  $m/z$  = 303,1 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,34 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 3 H), 2,78 (s, 3 H), 3,20 (dd,  $J$  = 10,1, 6,5 Hz, 1 H), 3,77 (dd,  $J$  = 10,2, 6,44 Hz, 1 H), 4,68 (q,  $J$  = 6,3 Hz, 1 H), 7,85 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1 H), 7,90 (dd,  $J$  = 9,2, 2,3 Hz, 1 H), 8,21 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1 H), 8,31 (d,  $J$  = 9,1 Hz, 1 H), 8,66 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H).

35 **Ejemplo 6**

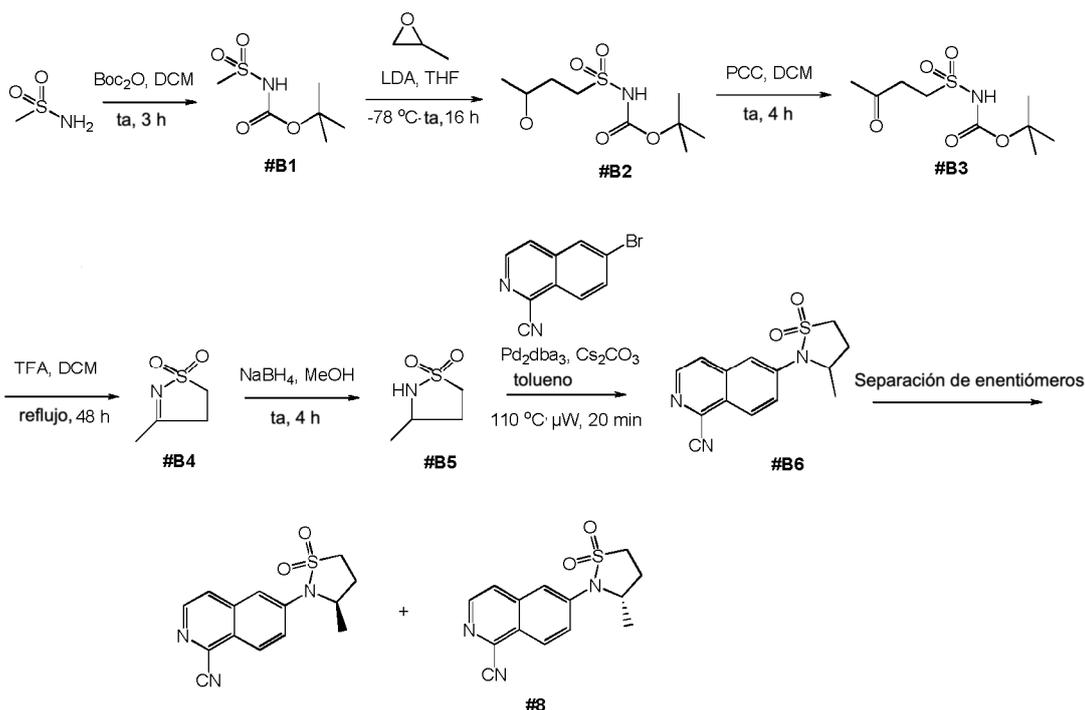
6-[(3R)-1,1-dióxido-3-[3-(trifluorometil)fenil]-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (**#6**; R =  $m\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_5$ )

40 LCMS  $m/z$  = 419,1 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  3,41 (dd,  $J$  = 12,7, 4,8 Hz, 1 H), 4,11 (dd,  $J$  = 12,7, 6,9 Hz, 1 H), 5,84 (t,  $J$  = 5,9 Hz, 1 H), 7,61 - 7,66 (m, 2 H), 7,66 - 7,76 (m, 2 H), 7,81 (dd,  $J$  = 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 8,07 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 1 H), 8,22 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,57 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 1 H).

45 **Ejemplo 7**

6-T(3S)-3-(4-clorofenil)-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (**#7**; R =  $p\text{-Cl-C}_6\text{H}_5$ )

50 LCMS  $m/z$  = 385,6 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  4,06 (dd,  $J$  = 12,5, 6,9 Hz, 1 H), 5,70 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 1 H), 7,41 - 7,52 (m, 4 H), 7,57 (d,  $J$  = 2,2 Hz, 1 H), 7,78 (dd,  $J$  = 9,2, 2,3 Hz, 1 H), 8,06 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1 H), 8,43 (br s, 1H), 8,56 (d,  $J$  = 5,8 Hz, 1H) (pico adicional bajo el pico del agua).



**Etapa 1.** Síntesis de metilsulfonilcarbamato de terc-butilo (**#B1**). Se añadió gota a gota una solución de  $\text{Boc}_2\text{O}$  (41,2 g, 189,2 mmol) en DCM (200 ml) a una suspensión agitada de metanosulfonamida (15,0 g, 157,7 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (23,6 ml, 173,5 mmol) y DMAP (1,9 g, 15,8 mmol) en DCM (200 mL). La suspensión resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (300 ml) y se acidificó con HCl 1 N (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida para obtener una mezcla cruda, que se trituró con EtOAc al 10% en éter de petróleo para obtener **#B1** como un sólido blanco (25,0 g, 81%). R<sub>f</sub>: 0,6 (EtOAc al 50% en éter de petróleo). LCMS  $m/z$  = 194,3 (M - H). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,44 (s, 9 H), 3,19 (s, 3 H), 7,19 (s, 1 H).

**Etapa 2.** Síntesis de 3-hidroxitilbutilsulfonilcarbamato de terc-butilo (**#B2**). Freitag, D., Metz, P. Tetrahedron 2006, 62 (8), 1799-1805.

Se añadió n-BuLi (10,2 ml, 1 M en hexano, 10,2 mmol) a una solución de diisopropilamina (1,7 ml, 10,2 mmol) en THF (20 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ , y la mezcla resultante se agitó durante 10 minutos a  $-78^\circ\text{C}$  y luego 30 minutos a  $-5^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se enfrió nuevamente a  $-78^\circ\text{C}$ , luego se añadió gota a gota una solución de **#B1** (1,0 g, 5,1 mmol) en THF (10 mL) a esta mezcla de reacción (manteniendo la temperatura de la mezcla de reacción a  $-78^\circ\text{C}$ ) y se continuó agitando durante 20 minutos. Se añadió gota a gota una solución de óxido de propileno (0,47 ml, 6,7 mmol) en THF (15 ml) a esta mezcla de reacción a  $-78^\circ\text{C}$  y se continuó agitando durante 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 16 h. La mezcla se vertió sobre una solución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  enfriada con hielo. El precipitado resultante se disolvió mediante la adición de agua y la mezcla se acidificó con HCl 1 N a pH = 3. La capa acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentró para obtener un residuo que se cromatógrafió sobre gel de sílice (malla 230 - 400) usando éter dietílico como eluyente para obtener **#B2** como un aceite incoloro (0,3 g, 25%). R<sub>f</sub>: 0,3 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). LCMS  $m/z$  = 252,1 (M-1)

**Etapa 3.** Síntesis de cetona sulfonamida protegida con Boc (**#B3**). Se añadió clorocromato de piridinio (0,53 g, 2,5 mmol) a una solución de **#B2** (0,30 g, 1,2 mmol) en DCM (15 ml) y la solución de color marrón oscuro resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con  $\text{Et}_2\text{O}$  (10 ml) y se continuó agitando durante 15 minutos. Se filtró a través de gel de sílice (malla 230 - 400) y se lavó con  $\text{Et}_2\text{O}$  y el filtrado se concentró a presión reducida para producir **#B3** como un aceite marrón (0,2 g, 68%). R<sub>f</sub>: 0,4 ( $\text{Et}_2\text{O}$ ). LCMS  $m/z$  = 250,1 (M - H). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,51 (s, 9 H), 2,23 (s, 3 H), 3,02 (t,  $J$  = 7,2 Hz, 2 H), 3,68 (t,  $J$  = 6,9 Hz, 2 H), 7,00 (s, 1 H).

**Etapa 4.** Síntesis de heterociclo insaturado (**#B4**). Se añadió TFA (4,2 ml, 55,7 mmol) a una solución de **#B3** (3,5 g, 13,9 mmol) en DCM (50 ml) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 48 h. Después de enfriar, se añadió EtOH (40 ml) a esta solución y la solución se concentró al vacío hasta un tercio del volumen original y

la cristalización posterior se realizó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  para producir **#B4** como un sólido blanquecino (1,1 g, 61%). R<sub>f</sub>: 0,3 (EtOAc/DCM 1:1).

GCMS  $m/z$  = 133,0 (M). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  2,34 (s, 3 H), 3,18 - 3,29 (m, 4 H).

5 Etapa 5. Síntesis de heterociclo saturado (**#B5**). Se añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,46 g, 12,4 mmol) en pequeñas porciones a una solución de **#B4** (1,1 g, 8,3 mmol) en MeOH seco (40 ml) a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua helada y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para proporcionar **#B5** puro como un aceite incoloro (0,85 g, 77%). R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc/DCM 1:1).

10 GCMS  $m/z$  = 135,1 (M). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).  $\delta$  1,30 (d,  $J$  = 6 Hz, 3 H), 2,00 - 2,10 (m, 1 H), 2,40 - 2,56 (m, 1 H), 3,09 - 3,17 (m, 1 H), 3,20 - 3,27 (m, 1 H), 3,70 - 3,77 (m, 1 H), 4,12 (br s, 1 H).

15 Etapa 6. Síntesis del producto de acoplamiento (**#B6**). Se añadieron  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (0,094 g, 0,10 mmol), BINAP (0,19 g, 0,31 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,3 g, 10,3 mmol) a una solución desgasificada de 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo (0,8 g, 3,4 mmol) en tolueno (10 ml) seguido de la adición de **#B5** (0,52 g, 3,8 mmol) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se irradió en un microondas a  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 20 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se filtró y el filtrado se lavó con agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporaron a presión reducida para producir la mezcla cruda que se cromatografió en gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 25% en éter de petróleo para obtener **#B6** como un sólido marrón claro (0,25 g, 25%). R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc al 25%/éter de petróleo).

20 Racémico: LCMS  $m/z$  = 288,1 (M + H). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,41 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 3 H), 2,27 - 2,38 (m, 1 H), 2,71 - 2,79 (m, 1 H), 3,30 - 3,38 (m, 1 H), 3,50 - 3,58 (m, 1 H), 4,38 - 4,44 (m, 1 H), 7,67 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1 H), 7,71 (dd,  $J$  = 2,1, 9,3 Hz, 1 H), 7,83 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H), 8,35 (d,  $J$  = 9 Hz, 1 H), 8,61 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H).

El compuesto racémico se cromatografió para la separación enantiomérica. Condiciones: Columna: CHARFL PAK IA, 4,6 X 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; ID de columna: ANL\_CHIR IA\_145; Fase móvil: A = hexano, B = alcohol isopropílico; ISOCRÁTICA: 60:40; FLUJO: 0,8 ml/min; Temperatura de la columna:  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; Eluyente: EtOH

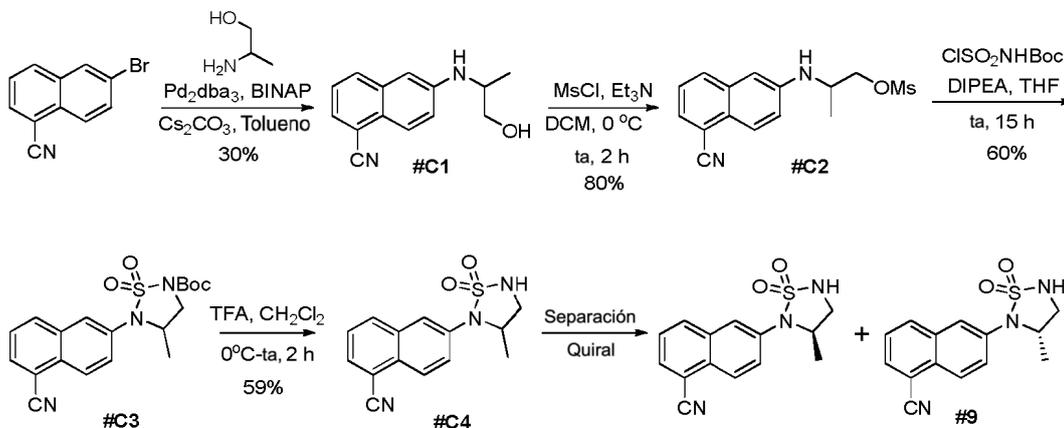
30 Enantiómero de **#8**: Pureza por HPLC quiral: 99,38% (tiempo de retención 12,55 minutos)

LCMS  $m/z$  = 287,9 (M + H). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,30 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 3 H), 2,10 - 2,17 (m, 1 H), 2,65 - 2,76 (m, 1 H), 3,51 - 3,55 (m, 1 H), 3,70 - 3,79 (m, 1 H), 4,50 - 4,57 (m, 1 H), 7,81 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1 H), 7,87 (dd,  $J$  = 2,7, 9,0 Hz, 1 H), 8,20 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1 H), 8,28 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 8,64 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H).

### 35 Ejemplo 8

#### 6-[(3S)-3-metil-1,1-dióxido-1,2-tiazolidin-2-il]isoquinolina-1-carbonitrilo

40 LCMS  $m/z$  = 287,9 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,31 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 3 H), 2,08 - 2,27 (m, 1 H), 2,67 - 2,74 (m, 1 H), 3,49 - 3,59 (m, 1 H), 3,71 - 3,79 (m, 1 H), 4,50 - 4,57 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,87 (d,  $J$  = 9,3 Hz, 1 H), 8,21 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1 H), 8,29 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 8,64 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H). Pureza por HPLC quiral: 98,9% (tiempo de retención 20,42 minutos)



45 Etapa 1. Síntesis del producto de acoplamiento (**#C1**). Se burbujeó una solución de **#A3** (1,0 g, 4,3 mmol) en tolueno (100 ml) con gas argón durante 15 minutos. Se añadieron  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  (0,12 g, 0,13 mmol), BINAP (0,24 g, 0,39 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (4,7 g, 14,6 mmol) a la solución seguido de la adición de 2-aminopropan-1-ol racémico (0,66 ml, 8,6 mmol). La mezcla se calentó a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  en atmósfera de argón durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía

50

en columna de gel de sílice usando EtOAc al 25% en éter de petróleo como eluyente para producir el producto **#C1** en forma de un sólido amarillo (0,3 g, 30%). R<sub>f</sub>: 0,3 (EtOAc al 40% en éter de petróleo).

LCMS *m/z* = 227,0 (M + H).

5 Etapa 2. Síntesis del producto mesilato (**#C2**). Se añadió cloruro de mesilo (0,80 ml, 10,6 mmol) a una solución de **#C1** (0,60 g, 2,7 mmol) y Et<sub>3</sub>N (1,4 ml, 10,6 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a presión reducida. El producto crudo **#C2** (0,65 g de sólido aceitoso) se usó para la siguiente etapa sin purificación. R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc al 40% en éter de petróleo).

LCMS *m/z* = 305,0 (M + H).

10 Etapa 3. Síntesis de producto protegido con Boc ciclado (**#C3**). Se añadió gota a gota ClSO<sub>2</sub>NCO (1 ml, 10,6 mmol) durante 5 minutos a una mezcla de t-butanol (1 ml) y tolueno (2,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla (clorosulfonilcarbamato de t-butilo) se añadió a una solución de **#C2** (0,65 g, 2,1 mmol) y DIPEA (1,8 ml, 10,6 mmol) en THF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El producto se purificó haciéndolo pasar a través de una columna de gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 25% en éter de petróleo para producir 0,5 g (60%) de **#C3** como un sólido blanquecino. R<sub>f</sub>: 0,5 (EtOAc al 50% en éter de petróleo).

15 RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,29 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 1,59 (s, 9 H), 3,62 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 4,26 (m, 1 H), 7,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 8,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 8,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 8,24 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 8,40 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H).

20 Etapa 4. Síntesis de la mezcla racémica (**#C4**) y el producto final **#9**. Se añadió TFA (10 ml) a una solución de **#C3** (0,50 g, 0,82 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua, se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El compuesto crudo se purificó mediante tratamiento con DCM y n-pentano para producir 0,22 g (59%) de **#C4** en forma de un sólido blanco. R<sub>f</sub>: 0,3 (EtOAc al 60% en éter de petróleo). El **#C4** (racémico, 220 mg) se sometió a HPLC preparativa quiral para obtener dos enantiómeros como sólidos blanquecinos (65 mg del **#9** y 35 mg del otro enantiómero). Condiciones de HPLC preparativa quiral:

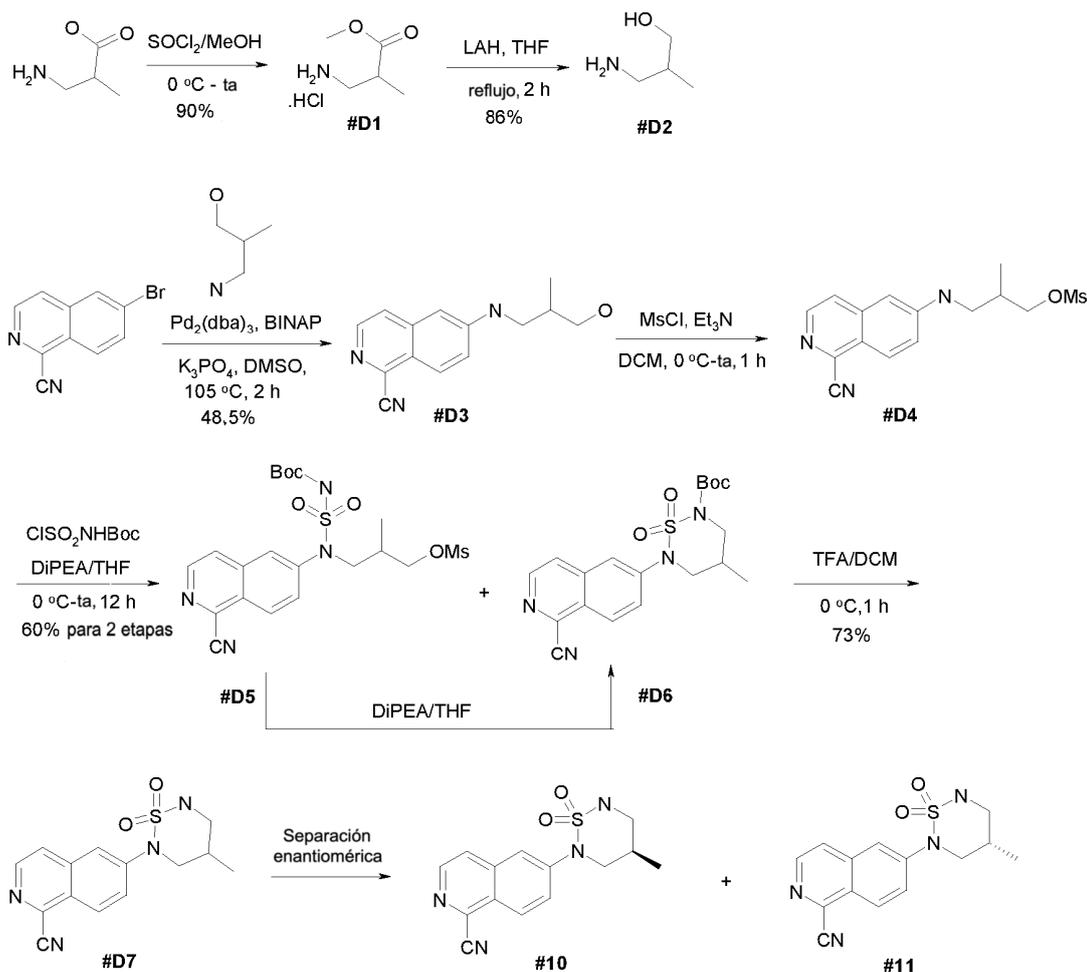
30 Columna: CHARFLPAK IC, 250 x 30 mm, 5 μm; Fase móvil: n-hexano/EtOH (60%/40%); Caudal: 30 ml/min.

Enantiómero de **#9**: Pureza por HPLC quiral: 98,60% (tiempo de retención 10,93 minutos)

### Ejemplo 9

35 6-[(3S)-3-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il] naftalen-1-carbonitrilo (la estereoquímica se asigna arbitrariamente)

40 LCMS *m/z* = 286,0 (M - H). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,31 (d, *J* = 6,2 Hz, 3 H), 3,13 - 3,25 (m, 1 H), 3,71 (dt, *J* = 12,5, 6,8 Hz, 1 H), 4,49 - 4,62 (m, 1 H), 7,62 - 7,70 (m, 1 H), 7,75 - 7,83 (m, 2 H), 7,99 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J* = 6,6 Hz, 1 H), 8,14 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 8,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H). Pureza por HPLC quiral: 99,1% (tiempo de retención 17,12 minutos)



**Etapa 1.** Síntesis de aminoéster (**#D1**). Se añadió clorhidrato de tionilo (8,5 ml, 116,5 mmol) a la solución de aminoácido (4,0 g, 38,8 mmol) en  $\text{MeOH}$  (170 ml) a  $0^\circ\text{C}$  y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La reacción se controló por TLC y, después de la desaparición del material de partida, se enfrió a temperatura ambiente y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  sólido. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío y el residuo resultante se trituroó con éter dietílico para obtener **#D1** crudo (4 g, 90%) como un sólido blanco.  $R_f$ : 0,4 ( $t\text{-BuOH}:\text{AcOH}:\text{H}_2\text{O}$  (4:0,5:0,5)).

GCMS  $m/z$  = 117,1 (M). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  1,17 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,83 - 2,88 (m, 2 H), 3,03 - 3,05 (m, 1 H), 3,65 (s, 3 H), 8,02 - 8,30 (br s, 3H).

**Etapa 2.** Síntesis de aminoalcohol (**#D2**). Se añadió en porciones **#D1** (2,0 g, 13,0 mmol) a una suspensión de  $\text{LiAlH}_4$  (1,4 g, 39,2 mmol) en  $\text{THF}$  (75 ml) en atmósfera de nitrógeno a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, y luego se enfrió a  $-10^\circ\text{C}$  y se inactivó cuidadosamente con agua helada (1,4 ml). Se añadieron una solución de  $\text{NaOH}$  al 10% (2,8 ml) y agua helada (4,2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se filtró y el filtrado se lavó con  $\text{EtOAc}$  (3 x 100 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró al vacío para obtener **#D2** (1,2 g, 86%) como un líquido amarillo pálido.  $R_f$ : 0,2 ( $\text{MeOH}$  al 20% en  $\text{DCM}$ ).

RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  0,78 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 1,46 - 1,54 (m, 1 H), 2,41 - 2,45 (m, 2 H), 2,50 - 2,54 (m, 1H), 3,22 - 3,34 (m, 4H).

**Etapa 3.** Síntesis de producto de acoplamiento (**#D3**). Se añadió  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (6,1 g, 28,8 mmol), BINAP (0,44 g, 0,72 mmol) y  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,32,0 g, 0,36 mmol) a la suspensión desgasificada de 6-bromo-1-cianoquinolina **#A3** (1,7 g, 7,2 mmol), **#D2** (1,2 g, 14,5 mmol) en  $\text{DMSO}$  a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a  $105^\circ\text{C}$  durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua (500 ml) seguido de  $\text{EtOAc}$  (100 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla bifásica se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con  $\text{EtOAc}$  (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con  $\text{EtOAc}$  (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se concentraron a presión reducida para obtener un material crudo. Este se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200, usando  $\text{EtOAc}$  al 50-70% en éter de petróleo como eluyente para obtener el **#D3** (0,5 g, 48,5%) en forma de un sólido amarillo.  $R_f$ : 0,4 ( $\text{EtOAc}$  al 60% en éter de petróleo).

LCMS  $m/z$  = 242,0 (M + H). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0,97 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 3 H), 1,87 - 1,99 (m, 1 H), 2,92 - 2,99 (m, 1 H), 3,20 - 3,27 (m, 1H), 3,38 - 3,42 (m, 2H), 4,59 (t,  $J$  = 5,2 Hz, 1H), 6,77 (d,  $J$  = 2,0, 1H), 7,01 (t,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J$  = 9,2 Hz,  $J$  = 2,0 Hz, 1 H), 7,73 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1 H), 7,88 (d,  $J$  = 8,8 Hz, 1 H), 8,312 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1 H).

5 Etapa 4. Producto de acoplamiento metanosulfonado (**#D4**). Se añadió trietilamina (0,44 ml, 3,1 mmol) a una solución de **#D3** (0,50 g, 2,0 mmol) en DCM a 0 °C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,25 ml, 3,1 mmol) durante 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después de la desaparición del material de partida por TLC, se diluyó con DCM y se lavó con agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró a presión reducida para obtener **#D4** crudo (0,6 g, crudo) como un sólido amarillo. Este se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación.  $R_f$ : 0,6 (EtOAc al 50% en éter de petróleo).

10 LCMS  $m/z$  = 320,0 (M + H). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,17 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 2,32 - 2,37 (m, 1 H), 3,06 (s, 3 H), 3,26 - 3,41 (m, 2 H), 4,16 - 4,20 (m, 1H), 4,33 - 4,37 (m, 1H), 4,75 (br s, 1H), 6,70 (d,  $J$  = 2,4, 1H), 7,09 (dd,  $J$  = 9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,57 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1 H), 8,05 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1 H), 8,39 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1 H).

15 Etapa 5. Compuestos intermedios ciclados y no ciclados (**#D5**, **#D6**). Se añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (1,2 ml, 13,1 mmol) a una solución de *t*-BuOH (1,4 ml, 13,1 mmol) en tolueno (4,0 ml) a -5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se añadió THF (1 ml) a la suspensión resultante para obtener una solución transparente. En otro matraz, se añadió DIPEA (2,3 ml, 13,1 mmol) a una solución de **#D4** (0,6 g, 2,6 mmol en crudo) en THF seco (3 ml). El reactivo preparado anteriormente ( $\text{ClSO}_2\text{NH-Boc}$ ) se añadió gota a gota a esta mezcla de reacción a temperatura ambiente durante un período de 20 minutos. Después, la mezcla de reacción resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 100 ml), se combinaron todas las capas orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo (LCMS muestra **#D6** deseado y **#D5** no ciclado). Se purificó este crudo por cromatografía en gel de sílice de malla 100-200, usando EtOAc al 10-30% en éter de petróleo como eluyente para obtener el **#D6** deseado (0,35 g, 47,8%) y el **#D5** no ciclado (0,22 g, crudo).

20 El **#D5** no ciclado (0,22 g, crudo) se disolvió en THF (1 ml) y se añadió DIPEA (0,6 ml) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante otras 12 horas a temperatura ambiente. Después de ese tiempo, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (100 ml). La capa acuosa se lavó con EtOAc (2 x 100 ml), se combinaron todas las capas orgánicas, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron a presión reducida para obtener el producto crudo. Este crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice de malla 100-200, usando EtOAc al 10-30% en éter de petróleo como eluyente para obtener el **#D6** deseado (1,1 g, 13,2%). La cantidad total de **#D6** fue (0,5 g, 60% para dos etapas, 82% de pureza por LCMS).  $R_f$ : 0,8 (EtOAc al 60% en éter de petróleo).

25 LCMS  $m/z$  = 403,1 (M + H). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,04 (d,  $J$  = 6,8 Hz, 3 H), 1,50 (s, 9 H), 2,38 - 2,48 (m, 1 H), 3,65 - 3,82 (m, 2 H), 3,92 - 4,02 (m, 1 H), 4,30 - 4,38 (m, 1 H), 7,79 - 7,81 (m, 1 H), 7,86 - 7,88 (m, 2 H), 8,34 - 8,37 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1 H), 8,67 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1 H).

30 Etapa 6. Racemato **#D7** y productos finales (**#10**, **#11**). Se añadió TFA (5 ml) a una solución de **#D6** (0,15 g, 0,37 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0 °C. La solución se neutralizó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$  a 0 °C. La mezcla se diluyó con agua, se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener el **#D7** racémico (0,10 mg, 73%).

35 LCMS  $m/z$  = 303,0 (M + H).  $R_f$ : 0,3 (EtOAc al 60% en éter de petróleo).

Separación enantiomérica: el **#D7** se sometió a separación quiral para obtener los compuestos finales **#10** (0,015 mg) y **#11** (0,016 mg).

40 Columna: CHARFLPAK IA, 4,6 x 250 mm, 5  $\mu\text{m}$ ; Fase móvil: *n*-Hexano/*i*-PrOH/DCM (60%/15%/15%); Caudal: 0,8 ml/min.

### Ejemplo 10

55 6-[(4R)-4-metil-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (**#10**; R = (R)- $\text{CH}_3$ )

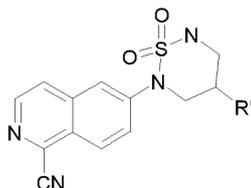
60 LCMS  $m/z$  = 303,0 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0,98 (d,  $J$  = 6,4 Hz, 3 H), 2,22 - 2,26 (m, 1 H), 3,16 - 3,22 (m, 1 H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,59 - 3,65 (m, 1H), 3,77 - 3,81 (m, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 1H, desapareció en el intercambio de  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7,95 (dd,  $J$  = 8,8 Hz,  $J$  = 2,0 Hz, 1 H), 8,06 (d,  $J$  = 1,6 Hz, 1 H), 8,23 - 8,27 (m, 2 H), 8,703 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1 H).  $R_f$ : 0,3 (EtOAc al 60% en éter de petróleo). Pureza por HPLC quiral: 98,2% (tiempo de retención 11,43 minutos).

### Ejemplo 11

65 6-[(4S)-4-metil-1,1-dioxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (**#11**; R = (S)- $\text{CH}_3$ )

LCMS  $m/z$  = 301,0 (M - 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0,98 (d,  $J$  = 7,2 Hz, 3 H), 2,22 - 2,27 (m, 1 H), 3,13 - 3,22 (m, 1 H), 3,32 - 3,39 (m, 1H), 3,59 - 3,65 (m, 1H), 3,77 - 3,81 (m, 1H), 7,76 - 7,79 (m, 1H, desapareció en el intercambio de  $\text{D}_2\text{O}$ ), 7,96 (dd,  $J$  = 9,2 Hz,  $J$  = 2,0 Hz, 1 H), 8,06 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1 H), 8,23 - 8,27 (m, 2 H), 8,70 (d,  $J$  = 5,2 Hz, 1 H). R<sub>f</sub>: 0,3 (EtOAc al 60% en éter de petróleo). Pureza por HPLC quiral: 97,5% (tiempo de retención 12,81 minutos).

Las dianas #12, #13, #14, #15, #17, #18, #19, #20, #21, #22 de la fórmula general a continuación se prepararon de acuerdo con un procedimiento similar descrito anteriormente para las dianas #10, #11.



### Ejemplo 12

6-[(3R)-1,1-dióxido-3-(3-fenil)-1,2,5-tiadiazolidin-2-il]isoquinolin-1-carbonitilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (#12; R =  $\text{C}_6\text{H}_5$ )

LCMS  $m/z$  = 365,1 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  3,39 - 3,57 (m, 2 H), 3,67 - 3,81 (m, 1 H), 3,87 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 1 H), 4,14 (t,  $J$  = 11,9 Hz, 1 H), 7,26 - 7,48 (m, 5 H), 8,02 (d,  $J$  = 9,37 Hz, 2 H), 8,13 (br s., 1 H), 8,25 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2 H), 8,69 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1 H).

### Ejemplo 13

6-(4,4-dimetil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (#13; R' = (*gem*- $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>)

LCMS  $m/z$  = 317,0 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,10 (s, 6 H), 3,16 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 7,92 (dd,  $J$  = 9,1, 2,1 Hz, 1 H), 7,97 - 8,04 (m, 2 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,69 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1 H).

### Ejemplo 14

6-(6,6-dióxido-6-tia-5,7-diazaespiro [2.5] oct-5-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (#14; R' = ciclopropilo)

LCMS  $m/z$  = 315,2 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0,66 (d,  $J$  = 6,2 Hz, 4 H), 3,24 (d,  $J$  = 7,1 Hz, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 7,89 - 8,00 (m, 2 H), 8,03 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1 H), 8,21 - 8,27 (m, 2 H), 8,69 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1 H).

### Ejemplo 15

6-[(4R)-4-(3-metilbencil)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (#15; R' =  $\text{CH}_2$ -[*m*- $\text{CH}_3$ - $\text{C}_6\text{H}_4$ ])

LCMS  $m/z$  = 393,0 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  2,26 (s, 3 H), 2,58 - 2,69 (m, 1 H), 2,69 - 2,78 (m, 1 H), 3,63 - 3,81 (m, 2 H), 6,98 - 7,11 (m, 3 H), 7,18 (t,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 7,69 - 7,78 (m, 1 H), 7,93 (dd,  $J$  = 9,1, 2,0 Hz, 1 H), 8,03 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 8,21 - 8,28 (m, 2H), 8,70 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H) (Protones adicionales bajo el pico de agua y no se pueden integrar).

Se prepararon las dianas #16 de acuerdo con un procedimiento similar descrito anteriormente para la diana #5.

### Ejemplo 16

6-[(4R)-6-etil-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (#16; R' =  $\text{CH}_3$ , *n*- $\text{C}_2\text{H}_5$ )

LCMS  $m/z$  = 303,0 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  0,95 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 3 H), 1,15 (t, 3 H), un protón por debajo del pico DMSO, 3,09 - 3,14 (m, 1 H), 3,20 - 3,26 (m, 3 H), 3,64 - 3,69 (m, 2 H), 7,96 (dd,  $J$  = 8,8 Hz,  $J$  = 2,1 Hz, 1 H), 8,05 (m, 1 H), 8,21 - 8,25 (m, 2 H), 8,703 (m, 1 H).

### Ejemplo 17

6-(5-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (mezcla racémica)

LCMS  $m/z$  = 303,1 ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,39 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3 H), 1,79 - 1,94 (m, 1 H), 2,05 (dd,  $J = 14,1, 2,5$  Hz, 1 H), 3,66 - 3,77 (m, 1 H), 4,03 - 4,18 (m, 2 H), 7,78 - 7,91 (m, 3 H), 8,34 (d,  $J = 9,0$  Hz, 1 H), 8,66 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H) (protón de NH intercambiado).

### Ejemplo 18

5 6-[(4S)-4-(4-metilfenil)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (#18;  $\text{R}' = (\text{S})\text{-}p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ )

10 LCMS  $m/z$  = 379,1 ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  2,29 (s, 3 H), 3,36 - 3,52 (m, 2 H), 3,71 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1 H), 3,83 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 4,05 - 4,16 (m, 1 H), 7,19 (m,  $J = 7,9$  Hz, 2 H), 7,30 (m,  $J = 7,9$  Hz, 2 H), 7,95 - 8,05 (m, 2 H), 8,09 - 8,14 (m, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,69 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H).

### Ejemplo 19

15 6-[(4R)-4-(4-metilfenil)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (#19;  $\text{R}' = (\text{R})\text{-}p\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ )

20 LCMS  $m/z$  = 379,1 ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  2,29 (s, 3 H), 3,36 - 3,53 (m, 2 H), 3,63 - 3,77 (m, 1 H), 3,83 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 4,03 - 4,16 (m, 1 H), 7,19 (m,  $J = 7,9$  Hz, 2 H), 7,30 (m,  $J = 8,0$  Hz, 2 H), 7,94 - 8,05 (m, 2 H), 8,12 (d,  $J = 1,9$  Hz, 1 H), 8,21 - 8,30 (m, 2 H), 8,69 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H).

### Ejemplo 20

25 6-[(4S)-4-(3-metilfenil)-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (#20;  $\text{R}' = (\text{S})\text{-C}_2\text{H}_5$ )

30 LCMS  $m/z$  = 317,1 ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  0,94 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3 H), 1,31 - 1,44 (m, 2 H), 1,91 - 2,07 (m, 1 H), 3,19 (dd,  $J = 14,0, 10,4$  Hz, 1 H), 3,37 - 3,48 (m, 1 H), 3,63 (dd,  $J = 12,4, 10,3$  Hz, 1 H), 3,74 - 3,84 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,95 (dd,  $J = 9,1, 2,2$  Hz, 1 H), 8,06 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 8,20 - 8,30 (m, 2 H), 8,70 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H).

### Ejemplo 21

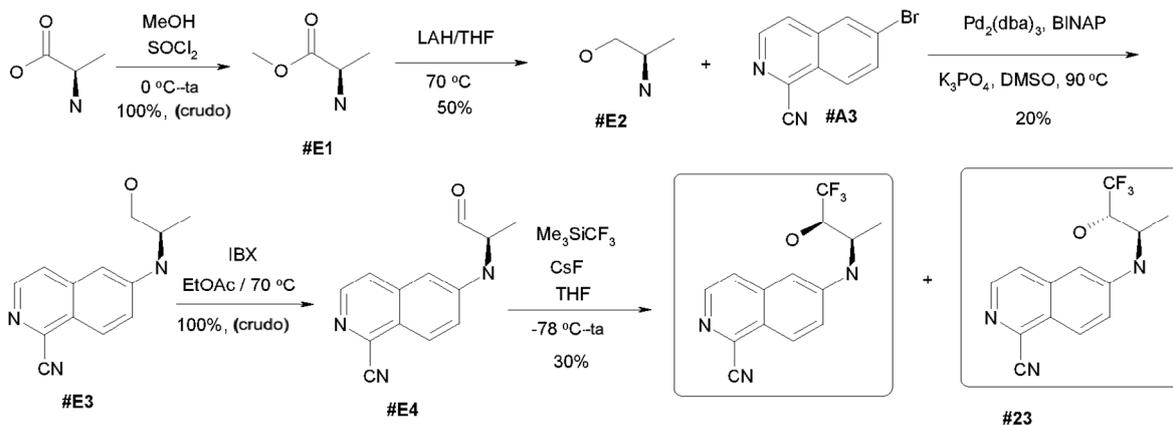
35 6-[(4S)-4-etil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente) (#21;  $\text{R}' = (\text{S})\text{-}m\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ )

40 LCMS  $m/z$  = 379,1 ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  2,32 (s, 3 H), 3,35 - 3,54 (m, 2 H), 3,66 - 3,79 (m, 1 H), 3,84 (d,  $J = 10,7$  Hz, 1 H), 4,06 - 4,19 (m, 1 H), 7,12 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,22 - 7,31 (m, 2 H), 7,96 - 8,05 (m, 2 H), 8,12 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1 H), 8,21 - 8,28 (m, 2 H), 8,69 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1 H).

### Ejemplo 22

6-(1,1-dióxido-4-propil-1,2,6-tiadiazinan-2-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (mezcla racémica) (#22;  $\text{R}' = \text{C}_3\text{H}_7$ )

45 LCMS  $m/z$  = 331,2 ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ ):  $\delta$  0,81 - 0,96 (m, 3H), 1,33 (br s, 4H), 2,09 (br s, 1H), 3,12 - 3,25 (m, 1 H), 3,41 (d,  $J = 13,5$  Hz, 1 H), 3,56 - 3,68 (m, 1 H), 3,77 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 7,73 (dd,  $J = 9,0, 4,6$  Hz, 1 H), 7,95 (d,  $J = 9,1$  Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,20 - 8,30 (m, 2 H), 8,70 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H).



50

**Etapa 1.** Síntesis de metil alanina (**#E1**). Se añadió cloruro de tionilo (18,4 ml, 252,8 mmol) a una solución de alanina (15,0 g, 168,5 mmol) en metanol a 0 °C. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después del agotamiento del material de partida, la reacción se enfrió a 0 °C y se trató con NaHCO<sub>3</sub> sólido. La suspensión se filtró a través de un lecho corto de Celite<sup>MR</sup> y se enjuagó con MeOH (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se diluyó con DCM, se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para obtener **#E1** (19,0 g, crudo).

Este se usó para la siguiente etapa sin más purificación. R<sub>f</sub>: 0,6 (metanol al 20% en DCM).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,36 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 3,11 (s, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,90 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,50 (br s, 3H).

**Etapa 2.** Síntesis de aminoalcohol (**#E2**). Una solución de **#E1** (19,0 g, 184,5 mmol) en THF (300 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió LiAlH<sub>4</sub> (21,0 g, 553,4 mmol) en porciones durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la mezcla de reacción se volvió una suspensión y luego se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con una solución de NaOH 2 N a pH 7. Los sólidos se filtraron a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavaron con THF (100 ml x 3). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener el material crudo. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de alúmina neutra con MeOH al 100% como sistema de elución para obtener **#E2** como un líquido marrón (6,0 g, 43%). R<sub>f</sub>: 0,1 (MeOH al 20% en DCM).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3 H), 2,71 - 2,78 (m, 1 H), 3,06-3,10 (m, 1 H), 3,17 - 3,23 (m, 1 H).

**Etapa 3.** Síntesis de 6-amino isoquinolina (**#E3**). Una solución de **#A2** (4,0 g, 51,7 mmol), 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo **#A3** (6,0 g, 25,9 mmol), BINAP (3,2 g, 5,2 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,3 g, 2,6 mmol) y fosfato de potasio (11,0 g, 51,7 mmol) en DMSO anhidro (35 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La desaparición completa del 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo **#A3** se observó en TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho corto de Celite<sup>MR</sup> y el filtrado se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener un material crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 40% en éter de petróleo como sistema de elución para obtener **#E3** como un sólido amarillo (1,5 g, 25,4%). R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc al 60% en éter de petróleo).

LCMS *m/z* = 227,9 (M + H); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 3,36 - 3,47 (m, 1 H), 3,48 - 3,53 (m, 1 H), 3,60 - 3,66 (m, 1 H), 6,80 - 6,82 (m, 2 H), 7,32 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 5,6 Hz, 1 H).

**Etapa 4.** Síntesis del producto aldehído (**#E4**). Una solución de **#E3** (0,70 g, 3,1 mmol) en EtOAc (15 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió IBX (1,7 g, 6,2 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h y se enfrió a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite<sup>MR</sup> y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). La capa orgánica se recogió, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener **#E4** (0,7 g, crudo). Este se usó como tal en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. R<sub>f</sub>: 0,7 (EtOAc al 60% en éter de petróleo).

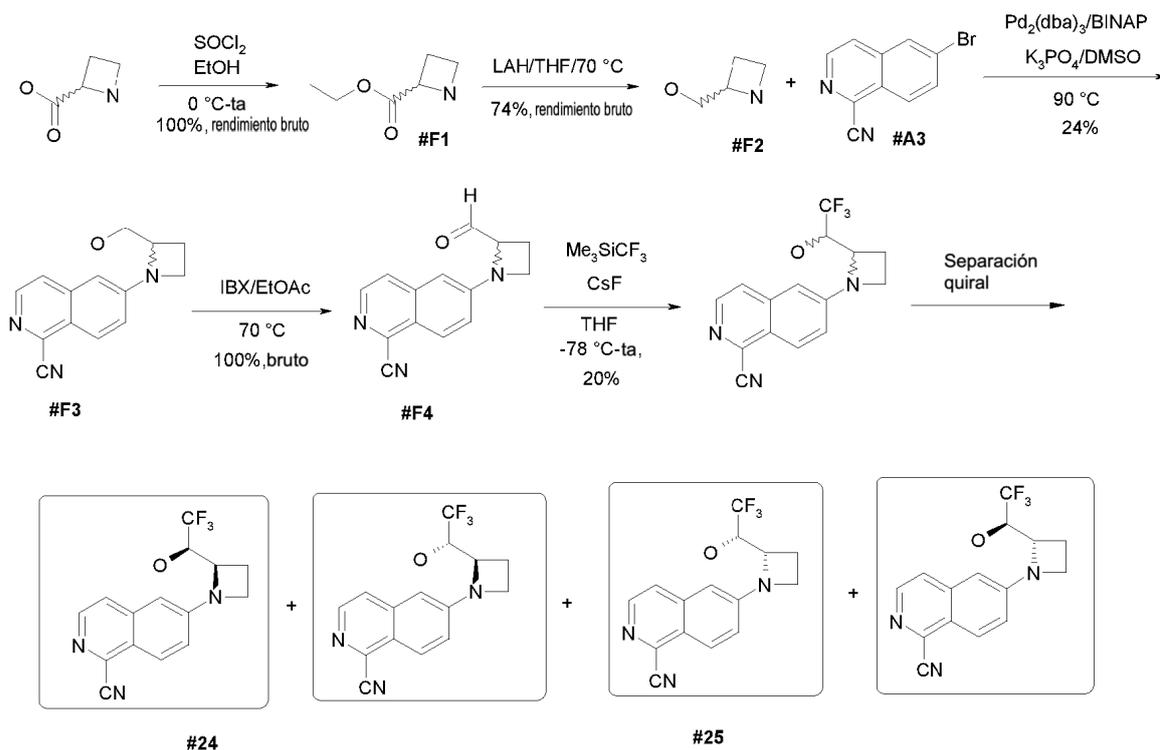
LCMS *m/z* = 225,9 (M + H).

**Etapa 5.** Síntesis del producto (**#23**). Una solución de **#E4** (0,70 g crudo, 3,1 mmol), fluoruro de cesio (2,3 g, 15,5 mmol), en THF (15 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (0,7 ml, 4,7 mmol) durante 10 minutos. Después de agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener un material crudo. Los estereoisómeros se separaron mediante cromatografía en gel de sílice (malla 230 - 400) usando EtOAc al 30% en éter de petróleo como eluyente para proporcionar el compuesto **#23** (55 mg, 6%) y su estereoisómero (130 mg, 14%). Rendimiento total (185 mg, 20%). R<sub>f</sub>: 0,5 (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Pureza por HPLC quiral: 95,9% de pureza. La estereoquímica absoluta se asignó mediante cristalografía.

### Ejemplo 23

#### 6-[(2R, 3S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxitbutan-2-il]amino}isoquinolin-1-carbonitrilo (**#23**)

LCMS *m/z* = 296,3 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,27 (d, J = 8,0 Hz, 3 H), 4,01 - 4,04 (m, 1 H), 4,11 - 4,15 (m, 1 H), 6,69 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1 H).



**Etapa 1.** Síntesis del éster etílico del ácido azetidín-2-carboxílico (**#F1**). Se añadió cloruro de tionilo (5,5 ml, 74,3 mmol) a una solución de ácido azetidín-2-carboxílico (5,0 g, 49,5 mmol) en etanol a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después del agotamiento del material de partida, la reacción se enfrió a 0 °C y se trató con NaHCO<sub>3</sub> sólido. La suspensión se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con (100 ml) de etanol. El filtrado se destiló a presión reducida para obtener un residuo, luego se disolvió en DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó y se concentró para obtener **#F1** (6,3 g, 100% crudo). El residuo se utilizó para la siguiente etapa sin más purificación. R<sub>f</sub>: 0,6 (MeOH al 10% en DCM).

GCMS *m/z* = 129,2; RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, D<sub>2</sub>O): δ 1,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 2,70 - 2,92 (m, 2 H), 3,95 - 4,08 (m, 1 H), 4,16 - 4,25 (m, 1 H), 4,37 (q, *J* = 6,9 Hz, 2 H), 5,21 (t, *J* = 9,9 Hz, 1 H).

**Etapa 2.** Síntesis de azetidín-2-ilmetanol (**#F2**). Una solución de **#F1** (9,0 g, 70,0 mmol) en THF (300 ml) se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones LiAlH<sub>4</sub> (8,0 g, 210,0 mmol) durante 30 minutos. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos seguido de reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (80 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con EtOAc (100 ml x 3). El filtrado se concentró a presión reducida para obtener **#F2** crudo que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) usando MeOH al 10% en DCM como eluyente para obtener **#F2** como un líquido marrón (4,5 g, 74%). R<sub>f</sub>: 0,2 (MeOH al 20% en DCM).

GCMS *m/z* = 87,0 (M + H)

**Etapa 3.** Síntesis de 6-amino isoquinolina (**#F3**). Una solución de **#F2** (4,5 g, 51,7 mmol), 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo (6,0 g, 25,9 mmol), BINAP (3,2 g, 5,1 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,3 g, 2,6 mmol) y fosfato de potasio (11,0 g, 51,7 mmol) en DMSO anhidro (35 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. La desaparición completa del 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo se observó en TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y el filtrado se diluyó con agua (100 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener un material crudo. El producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (malla 100-200) usando MeOH al 10% en DCM como eluyente para obtener el **#F3** racémico en forma de un sólido amarillo (1,5 g, 24,3%). R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc al 50% en éter de petróleo). HPLC quiral: dos enantiómeros (61,0%, 39,0%).

LCMS *m/z* = 240,1 (M + H). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 2,19 - 2,27 (m, 1 H), 2,36 - 2,45 (m, 1 H), 3,67 - 3,84 (m, 3H), 4,02 - 4,07 (m, 1H), 4,33 - 4,39 (m, 1H), 5,09 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,8 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,78 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 7,97 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 8,36 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H).

**Etapa 4.** Síntesis de aldehído (**#F4**). Una solución de **#F3** (1,5 g, 6,3 mmol) en EtOAc (45 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió IBX (3,5 g, 12,6 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de

Celite<sup>MR</sup> y el filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener **#F4** (1,5 g, crudo). Este se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. R<sub>f</sub>: 0,5 (EtOAc al 60% en éter de petróleo).  
 LCMS *m/z* = 238,1 (M + H).

**Etapa 5.** Síntesis de productos (**#24**, **#25**). Una solución de **#F4** (1,5 g de material crudo como antes, ~ 6,3 mmol) y fluoruro de cesio (5,1 g, 34,2 mmol) en THF (30 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (1,5 ml, 9,5 mmol) a la mezcla durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener un material crudo. Este se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (230 - 400) usando EtOAc al 40% en éter de petróleo como eluyente para proporcionar una mezcla inseparable de diastereoisómeros (650 mg, 33% de rendimiento) que se separaron adicionalmente mediante HPLC preparativa quiral para obtener los compuestos diana **#24** (92 mg, 5%) y **#25** (44 mg, 2%) y otros dos diastereoómeros.

Diana final **#24**. R<sub>f</sub>: 0,3 (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Pureza por HPLC quiral: 98,2%.

Diana final **#25**. R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Pureza por HPLC quiral: 99,0%.

### Ejemplo 24

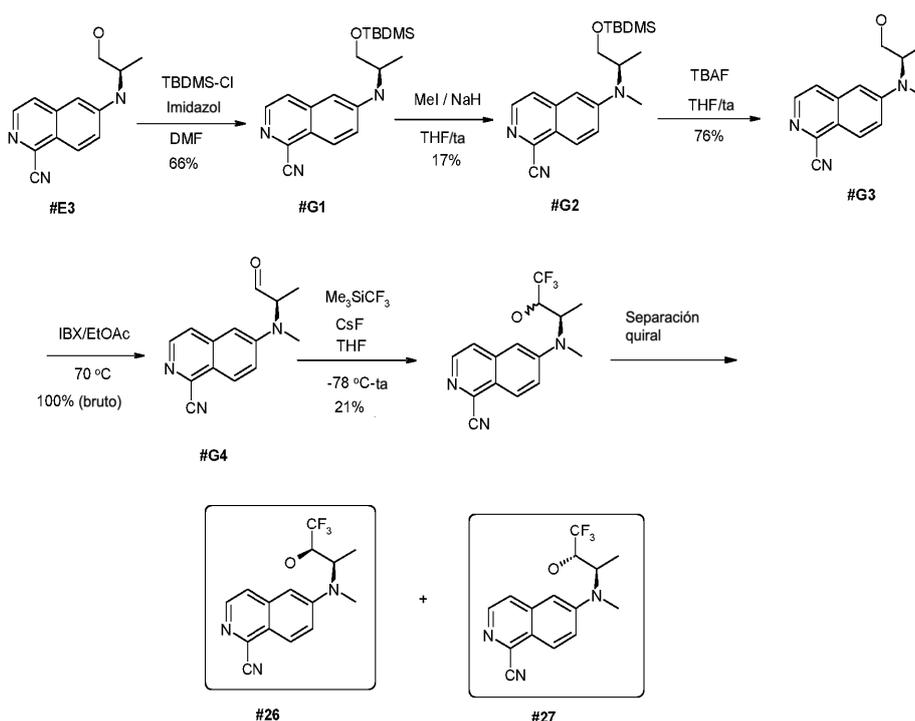
6-((2R)-2-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)azetidín-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (**#2**) (estereoquímica asignada arbitrariamente)

LCMS *m/z* = 308,0 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,39 - 2,50 (m, 1 H), 2,91 - 2,97 (m, 1 H), 3,83 (q, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,27 - 4,34 (m, 1 H), 4,52 - 4,66 (m, 1H), 5,29 (br s, 1H, desapareció en el intercambio de D<sub>2</sub>O), 6,16 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 6,3 Hz, *J* = 3,0 Hz, 1 H), 7,33 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,81 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 8,17 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H).

### Ejemplo 25

6-((2S)-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)azetidín-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

LCMS *m/z* = 308,0 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,32 - 2,50 (m, 1 H), 2,85 - 2,30 (m, 1 H), 3,87 - 3,95 (m, 1 H), 4,27 - 4,32 (m, 1 H), 4,54 - 4,67 (m, 2H), 5,29 (br s, 1H, desapareció en el intercambio de D<sub>2</sub>O), 6,19 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 9,0 Hz, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 8,19 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H).



**Etapa 1.** Síntesis de alcohol t-butildimetilsililo (**#G1**). Se añadió cloruro de t-butildimetilsililo (0,9 g, 6,2 mmol) a una solución de **#E3** (0,7 g, 3,1 mmol) e imidazol (0,6 g, 9,2 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron a presión reducida para obtener **#G1** crudo. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 20% en éter de petróleo como eluyente para obtener **#G1** en forma de un sólido marrón (0,7 g, 66,5%). R<sub>f</sub>: 0,5 (EtOAc al 30% en éter de petróleo).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,07 (s, 6 H), 0,91 (s, 9 H), 1,29 (d, J = 6,0 Hz, 3 H), 3,65-3,75 (m, 3 H), 4,59 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,05 (dd, J = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 6,0 Hz, 1 H).

**Etapa 2.** Síntesis de alcohol t-butildimetilsililo (**#G2**). Se añadió gota a gota **#G1** (0,70 g, 2,1 mmol) a una solución de NaH (0,20 g, 8,2 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió Mel (0,40 ml, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego a 50 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con agua helada (10 ml) y se extrajo con EtOAc (25 ml x 2). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a presión reducida para obtener **#G2** crudo como un sólido aceitoso. El producto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 20% en éter de petróleo como eluyente para obtener **#G2** en forma de un sólido amarillo (0,13 g, 17,3%). R<sub>f</sub>: 0,6 (EtOAc al 30% en éter de petróleo).

LCMS *m/z* = 356,1 (M + H). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,002 (s, 6 H), 0,78 (s, 9 H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 3,65 - 3,75 (m, 2H), 4,24 - 4,29 (m, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 2,8 Hz, 9,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 1 H).

**Etapa 3.** Síntesis de alcohol *N*-metilo (**#G3**). Se añadió una solución de TBAF 1 M (2 ml en THF, 2,1 mmol) a una solución de **#G2** (0,25 g, 1,0 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener **#G3** crudo. Este se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 100% como eluyente para obtener **#G3** como un líquido aceitoso amarillo (0,13 g, 75,4%). R<sub>f</sub>: 0,3 (EtOAc al 40% en éter de petróleo).

LCMS *m/z* = 242,0 (M + H). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,05 (s, 3 H), 3,68 - 3,81 (m, 3 H), 3,36 - 3,63 (m, 1 H), 6,93 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,50 (dd, J = 2,4 Hz, 9,2 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,12 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 8,38 (q, 1 H).

**Etapa 4.** Síntesis de aldehído *N*-metil amino (**#G4**). Una solución de **#G3** (0,13 g, 0,54 mmol) en EtOAc (5 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió IBX (0,38 g, 1,3 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h, y luego se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con EtOAc (25 ml). El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml), agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener **#G4** (0,13 g, crudo). El producto se utilizó para la siguiente etapa sin más purificación. R<sub>f</sub>: 0,5 (EtOAc al 60% en éter de petróleo).

LCMS *m/z* = 240,0 (M + H).

**Etapa 5.** Síntesis de los productos (**#26**, **#27**). Una solución de **#G4** (0,13 g, crudo, 0,54 mmol), fluoruro de cesio (0,40 g, 2,7 mmol) en THF (5 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (0,12 ml, 0,80 mmol) durante más de 10 minutos. Se dejó calentar la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (2 ml) y la mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener una mezcla cruda de productos. Los isómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral para obtener los compuestos **#26** (23 mg, 13,6%) y **#27** (11 mg, 6,5%). Rendimiento total (34 mg, 21%).

**#26.** R<sub>f</sub>: 0,6 (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Pureza por HPLC quiral: 97,9%.

**#26.** R<sub>f</sub>: 0,6 (EtOAc al 50% en éter de petróleo). Pureza por HPLC quiral: 98,5%.

### Ejemplo 26

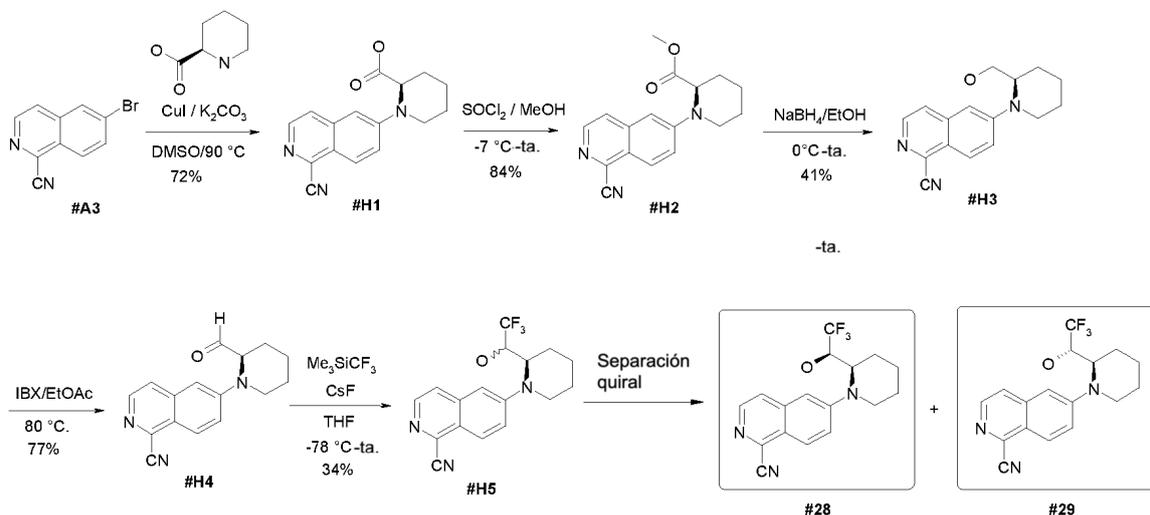
6-{metil[(2R,3R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxitbutan-2-il]aminolisiquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

LCMS *m/z* = 310,1 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 4,20 - 4,26 (m, 1 H), 4,40 - 4,45 (m, 1 H), 6,67 (d, J = 6,9 Hz, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 9,9 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 8,02 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 5,4 Hz, 1 H).

### Ejemplo 27

6-{metil[(2R,3S)-4,4-trifluoro-3-hidroxiбутан-2-il]amino}isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

LCMS  $m/z$  = 310,1 (M + 1). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,30 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 4,22 - 4,25 (m, 1 H), 4,49 - 4,53 (m, 1 H), 6,55 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 7,65 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1 H), 7,83 (d,  $J$  = 7,6 Hz, 1 H), 8,04 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 8,37 (d,  $J$  = 9,2 Hz, 1 H).



**Etapa 1.** Síntesis del producto (**#H1**). Una mezcla de 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo **#A3** (4,5 g, 19,3 mmol), ácido (R)-piperidin-carboxílico (2,7 g, 20,9 mmol), CuI (3,2 g, 1,9 mmol) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (5,4 g, 39,1 mmol) en DMSO (15 ml) se calentó a 90 °C durante 5 h. El consumo de 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo se observó en TLC. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup>, se enjuagó con EtOAc y el filtrado se diluyó con agua (200 ml). El filtrado se lavó con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un material crudo. Este se trituró con pentano para obtener **#H1** como un sólido amarillo puro (4 g, 72%). R<sub>f</sub>: 0,1 (EtOAc).

LCMS  $m/z$  = 281,9 (M + H). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,56 - 1,89 (m, 3 H), 2,26 (d,  $J$  = 12,6 Hz, 1 H), 2,71 (dd,  $J$  = 15,3 Hz, 17,4 Hz, 1 H), 3,16 (td,  $J$  = 12,6 Hz, 3,6 Hz, 1 H), 3,90 (d,  $J$  = 11,7 Hz, 1 H), 4,99 (d,  $J$  = 3,3 Hz, 1 H), 7,26 (d,  $J$  = 2,7 Hz, 1 H), 7,75 (dd,  $J$  = 9,2 Hz,  $J$  = 2,4 Hz, 1 H), 7,86 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1 H), 7,98 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 8,41 (d,  $J$  = 6,3 Hz, 1 H), 12,60 (br s, 1 H).

**Etapa 2.** Síntesis del producto éster metílico (**#H2**). Se añadió cloruro de tionilo (2,0 ml, 28,6 mmol) a una solución de **#H1** (4,0 g, 14,3 mmol) en metanol a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después del agotamiento del material de partida, la reacción se enfrió a 0 °C y se trató con  $\text{NaHCO}_3$  sólido. La mezcla se filtró para eliminar los sólidos y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un material crudo. Este se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (100 - 200) usando EtOAc al 20% en éter de petróleo como eluyente para obtener **#H2** (3,5 g, 84%). R<sub>f</sub>: 0,6 (EtOAc al 50% en éter de petróleo).

LCMS  $m/z$  = 296,0 (M + H). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,56 - 1,61 (m, 1 H), 1,71 - 1,89 (m, 3 H), 2,24 (d,  $J$  = 12 Hz, 1 H), 2,73 (d,  $J$  = 15,2 Hz, 1 H), 2,87 (d,  $J$  = 15,2 Hz, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 3,91 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 1 H), 5,14 (d,  $J$  = 3,6 Hz, 1 H), 7,29 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1 H), 7,76 (dd,  $J$  = 2,8 Hz, 9,6 Hz, 1 H), 7,87 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1 H), 7,99 (d,  $J$  = 9,6 Hz, 1 H), 8,43 (d,  $J$  = 6,0 Hz, 1 H).

**Etapa 3.** Síntesis de alcohol (**#H3**). Una solución de **#H2** (3,5 g, 11,9 mmol) en etanol (35 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió  $\text{NaBH}_4$  (0,90 g, 23,7 mmol) en porciones durante 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (10 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C y se eliminó el etanol a presión reducida. El material crudo resultante se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a presión reducida para obtener un material crudo. Este se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (100 - 200) usando EtOAc al 30% en éter de petróleo como eluyente para obtener **#H3** (1,3 g, 41%). R<sub>f</sub>: 0,5 (EtOAc al 50% en éter de petróleo).

LCMS  $m/z$  = 268,0 (M + H). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,51 - 1,64 (m, 4 H), 1,77 (d,  $J$  = 10,5, 1 H), 1,94 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H), 3,04 - 3,12 (m, 1 H), 3,48 - 3,66 (m, 2 H), 3,81 (d,  $J$  = 13,2 Hz, 1 H), 4,22 (br s, 1 H), 4,74 (t, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,73 (dd,  $J$  = 2,1 Hz, 9,9 Hz, 1 H), 7,79 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1 H), 7,94 (d,  $J$  = 9,9 Hz, 1 H) 8,36 (d,  $J$  = 5,4 Hz, 1 H).

**Etapa 4.** Síntesis de aldehído (**#H4**). Una solución de **#H3** (1,3 g, 4,9 mmol) en EtOAc (10 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió IBX (2,7 g, 9,7 mmol) en porciones durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C

durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup>. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (30 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida para proporcionar **#H4** (1 g, crudo). Este material se utilizó para la siguiente etapa sin más purificación. R<sub>f</sub>: 0,6 (EtOAc al 50% en éter de petróleo).

5 RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,48 - 1,52 (m, 1 H), 1,53 - 1,74 (m, 3 H), 3,01 - 3,20 (m, 1 H), 3,97 - 4,12 (m, 1 H), 5,07 (d, J = 4,8 Hz, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 5,4, 1 H), 7,99 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 9,67 (s, 1 H).

10 Etapa 5. Síntesis de los productos (**#28**, **#29**). Una solución de **#D4** (1,0 g, crudo, 3,8 mmol), CsF (3,1 g, 20,5 mmol) en THF (10 ml) se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (0,47 ml, 6,0 mmol) durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua (20 ml) a 0 °C. La mezcla se lavó con EtOAc (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un material crudo. Se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (malla 230 - 400) usando EtOAc al 20% en éter de petróleo como eluyente para obtener una mezcla de compuestos finales (500 mg, 94% de pureza por LCMS). Esta se purificó nuevamente mediante HPLC preparativa quiral para obtener los compuestos diana **#28** (303 mg, 24%) y **#29** (104 mg, 8%). Rendimiento total (407 mg, 32%). Diana final GCSW #193966:

20 **#28.** R<sub>f</sub>: 0,5 (EtOAc al 40% en éter de petróleo). Pureza por HPLC quiral: (99,1%).

**#29.** R<sub>f</sub>: 0,5 (EtOAc al 40% en éter de petróleo). Pureza por HPLC quiral: (98,7%)

### Ejemplo 28

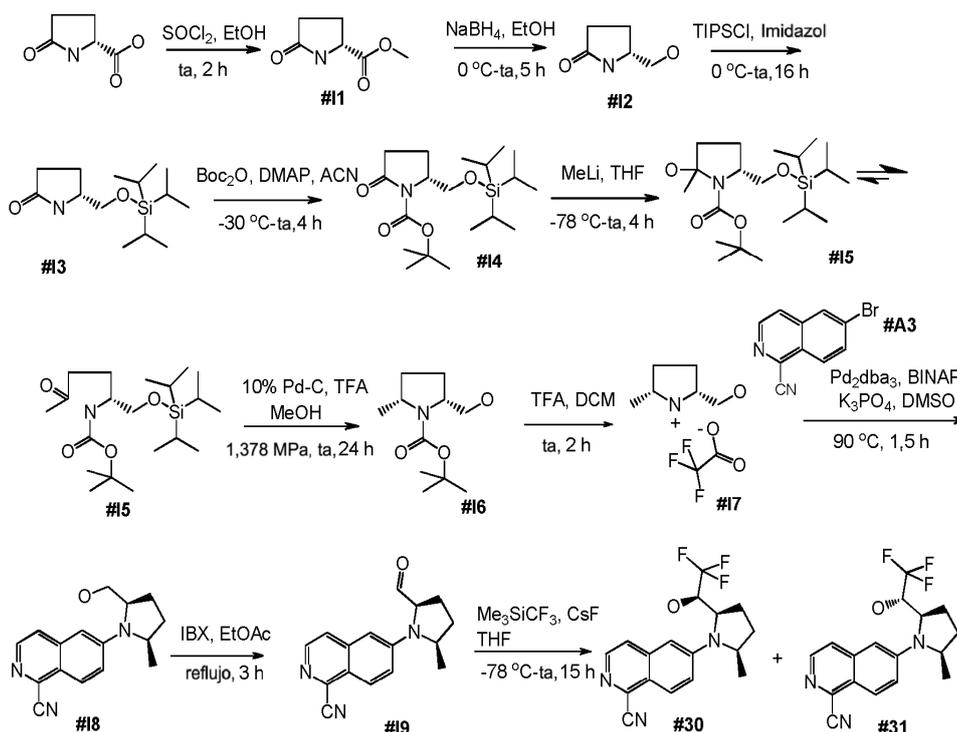
25 6-((2R)-2-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

30 LCMS *m/z* = 336,1 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,61 - 1,77 (m, 6 H), 3,24 (d, J = 11,1 Hz, 1 H), 3,90 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 4,43 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 4,56 (m, 1 H), 6,37 (d, J = 6,3 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,4 Hz, 9,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 9,0 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 5,4 Hz, 1 H).

### Ejemplo 29

35 6-((2R)-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piperidin-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

40 LCMS *m/z* = 336,1 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,49 - 1,68 (m, 4 H), 1,76 - 1,85 (m, 1 H), 2,08 (d, J = 13,5 Hz, 1 H), 3,25 - 3,29 (m, 1 H), 3,92 (d, J = 13,8 Hz, 1 H), 4,36 (br s, 1 H), 4,55 - 4,60 (m, 1 H), 6,64 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 2,1 Hz, 9,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,38 (d, J = 5,4 Hz, 1 H).



**Etapa 1.** Síntesis del aminoéster (**#11**). Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (56,0 ml, 775,0 mmol) a la solución de aminoácido (100,0 g, 775,0 mmol) en metanol (1,3 L) a 0 °C y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. El exceso de metanol se eliminó al vacío para obtener una mezcla cruda. Se disolvió en DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para producir el **#11** crudo como un líquido amarillo (80 g, 72%). R<sub>f</sub>: 0,4 (metanol al 10% en DCM, activo con KMnO<sub>4</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,92 - 2,01 (m, 1 H), 2,03 - 2,16 (m, 2 H), 2,27 - 2,37 (m, 1 H), 3,67 (s, 3 H), 4,16 - 4,20 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H).

**Etapa 2.** Síntesis de amino alcohol (**#12**). Se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (21,1 g, 558,9 mmol) a la solución de **#11** (80,0 g, 558,9 mmol) en etanol (800 ml) a 0 °C durante 30 minutos y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se acidificó con HCl concentrado, se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con etanol. El etanol se eliminó al vacío para obtener **#12** como un líquido viscoso incoloro (48 g, 75%). R<sub>f</sub>: 0,3 (EtOAc al 50%: éter de petróleo, activo con KMnO<sub>4</sub>).

LCMS *m/z* = 116,0 (M + H). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,65 - 1,78 (m, 1 H), 1,90 - 2,13 (m, 3 H), 2,27 - 2,37 (m, 1 H), 3,30 (d, 2 H, *J* = 6 Hz), 3,46 - 3,56 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H).

**Etapa 3.** Síntesis del éter de TIP (**#13**). Se añadió gota a gota TIPSCl (55,5 ml, 260,6 mmol) a una solución de **#12** (25,0 g, 217,1 mmol) e imidazol (19,2 g, 282,2 mmol) en DCM (500 ml) a 0 °C y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, la capa de DCM se separó y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con una solución acuosa de ácido cítrico al 10%, seguido de agua y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 20-40% y éter de petróleo para producir **#13** como un líquido amarillo pálido (20 g, 37%). R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc al 50%/éter de petróleo, activo con KMnO<sub>4</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)- δ 1,00 - 1,05 (m, 21 H), 1,77 - 1,84 (m, 1 H), 2,03 - 2,17 (m, 3 H), 3,31 - 3,62 (m, 3 H), 7,50 (s, 1 H).

**Etapa 4.** Síntesis del éter de N-Boc TIP (**#14**). Se añadió (Boc)<sub>2</sub>O (16,80 ml, 73,67 mmol) a una solución agitada de **#13** (20,0 g, 73,7 mmol) y DMAP (0,90 g, 7,4 mmol) en acetonitrilo (200 ml) a -30 °C y la reacción la mezcla se agitó durante 30 minutos y luego se continuó agitando a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un material crudo, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 10% en éter de petróleo para producir **#14** como un líquido marrón claro (18 g, 66%). R<sub>f</sub>: 0,5 (EtOAc al 20% en éter de petróleo, activo con KMnO<sub>4</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,00 - 1,05 (m, 21 H), 1,43 (s, 9 H), 1,84 - 1,90 (m, 1 H), 2,08 - 2,16 (m, 1 H), 2,24 - 2,32 (m, 1 H), 2,53 - 2,58 (m, 1 H), 3,73 (dd, 1 H, *J* = 2,0, 10,0 Hz), 4,00 (dd, 1 H, *J* = 3,2, 10,0 Hz), 4,13 (d, 1 H, *J* = 8,8 Hz).

**Etapa 5.** El aducto de adición de metilo N-Boc TIP protegió el alcohol (**#15**). Se añadió gota a gota MeLi en DCM (20,0 ml, 2 M, 60,0 mmol) a una solución de **#14** (20,0 g, 53,8 mmol) en THF seco (100 ml) a -78 °C y se continuó agitando durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró para obtener **#15** como un líquido marrón claro (20 g, 95%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. R<sub>f</sub>: 0,6 (EtOAc al 30%/éter de petróleo, activo con KMnO<sub>4</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 0,97 - 1,02 (m, 21 H), 1,17 (s, 9 H), 1,73 - 1,75 (m, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 2,40 - 2,45 (m, 2 H), 3,45 - 3,55 (m, 3 H), 6,52 - 6,54 (m, 1 H).

**Etapa 6.** Producto de deshidroxilación del alcohol N-Boc (**#16**). Una mezcla de **#15** (7,0 g, 18,1 mmol) y Pd/C al 10% (1,8 g) en ácido trifluoroacético al 10%/MeOH (80 ml) se agitó en un aparato Parr en atmósfera de hidrógeno a 200 psi a temperatura ambiente durante 24 horas. h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup>, se lavó con EtOAc y se concentró a presión reducida para obtener una mezcla cruda. Este se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 10-30% en éter de petróleo para obtener **#16** como un líquido amarillo (2,3 g, 63%). R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc al 30%/éter de petróleo, activo con KMnO<sub>4</sub>).

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,11 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 1,45 - 1,51 (m, 1 H), 1,76 - 1,98 (m, 3 H), 3,18 - 3,34 (m, 1 H), 3,46 - 3,49 (m, 2 H), 3,65 - 3,74 (m, 2 H).

**Etapa 7.** Síntesis de la sal de ácido trifluoroacético de aminoalcohol (**#17**). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (40 ml) a una solución de **#16** (6,5 g, 30,2 mmol) en DCM (40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener una mezcla de residuos que se destiló conjuntamente con metanol para producir el **#17** en forma de un líquido amarillo pálido (6,5 g, 94%). R<sub>f</sub>: 0,2 (MeOH al 20% en DCM, activo con KMnO<sub>4</sub>).

LCMS m/z = 116,1 (M + H) (base libre). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,28 (d, 3H, J = 6,3 Hz), 1,48 - 1,68 (m, 2H), 1,92 - 2,11 (m, 2H), 3,49 - 3,64 (m, 4H), 8,15 (br s, 1 H), 9,3 (br s, 1 H).

**Etapa 8.** Síntesis del producto de acoplamiento (**#18**). Se añadió **#17** (3,4 g, 29,9 mmol) a DMSO desgasificado. Se añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (7,3 g, 34,5 mmol) a la solución y se continuó agitando durante 5 minutos, seguido de la adición de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,27 g, 0,30 mmol), BINAP (0,55 g, 0,88 mmol) y 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo **#A3** (2,3 g, 9,9 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción resultante se calentó a 90 °C en atmósfera de argón durante 1,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup>. El filtrado se lavó con agua seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó a presión reducida para obtener la mezcla cruda que se cromatografió sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 20-80% en éter de petróleo como eluyente para obtener **#18** como un sólido amarillo (3,8 g, 48%). R<sub>f</sub>: 0,2 (EtOAc al 50% en éter de petróleo, UV activo)

LCMS m/z = 268,4 (M + H). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,27 (d, J = 6 Hz, 3 H), 1,72 - 1,79 (m, 1 H), 1,91 - 2,03 (m, 2 H), 2,11 - 2,19 (m, 1H), 3,38 - 3,44 (m, 1H), 3,58 - 3,63 (m, 1H), 3,93 - 4,03 (m, 2H), 4,94 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,47 (dd, J = 2,4, 9,2 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 8,33 (d, J = 6,4 Hz, 1 H).

**Etapa 9.** Síntesis del aldehído (**#19**). La mezcla de **#18** (3,8 g, 14,0 mmol) e IBX (7,8 g, 28,0 mmol) en EtOAc (150 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó al vacío para obtener una mezcla cruda. Esta se trituró con pentano para producir el **#19** en forma de un sólido de color amarillo claro (3,1 g, 82%) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc al 50%/éter de petróleo, UV activo).

LCMS m/z = 266,2 (M + H). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,28 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,66 - 1,68 (m, 1 H), 2,16 - 2,26 (m, 3 H), 4,20 - 4,22 (m, 1H), 4,52 - 4,55 (m, 1H), 6,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 2,7, 9,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9 Hz, 1 H), 8,37 (d, J = 5,7 Hz, 1 H), 9,59 (s, 1 H).

**Etapa 10.** Síntesis de los productos (**#30**, **#31**). Se añadió Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (2,30 g, 16,35 mmol) a una solución de **#19** (3,1 g, 16,4 mmol) y CsF (16,7 g, 109,8 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C y se dejó calentar la mezcla de reacción y agitar a temperatura ambiente durante 15 h. Se añadió etanol (25 ml) a la mezcla de reacción y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró a presión reducida para obtener una mezcla de producto crudo (3,8 g) que se purificó mediante HPLC preparativa para producir diastereómeros **#30** (1,1 g) y **#31** (1,1 g). R<sub>f</sub>: 0,3 y 0,4 en EtOAc al 30% en éter de petróleo simultáneamente. La estereoquímica absoluta se estableció mediante cristalografía.

## Ejemplo 30

### 6-((2R,5R)-2-metil-5-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo

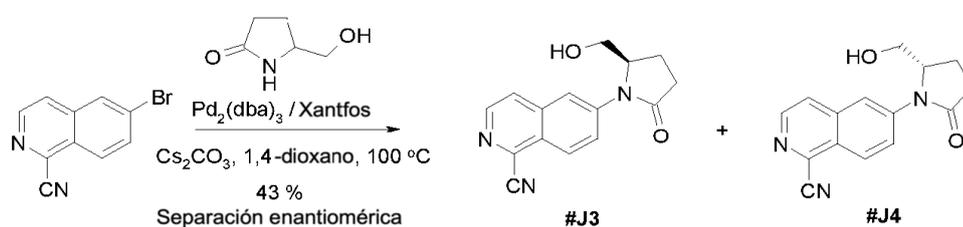
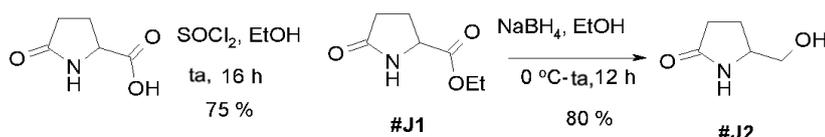
LCMS m/z = 336,3 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 1,32 (d, J = 6,3 Hz, 3 H), 1,75 - 1,83 (m, 1 H), 1,91 - 1,96 (m, 1 H), 1,97 - 2,08 (m, 1H), 2,34 - 2,39 (m, 1H), 4,05 - 4,10 (m, 1H), 4,22 - 4,27 (m, 1H), 4,33 - 4,38 (m, 1H),

6,62 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 6,86 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 2,7, 9,6$  Hz, 1H), 7,87 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 9,3$  Hz, 1H), 8,37 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H). Pureza por HPLC quiral: 97,9%.

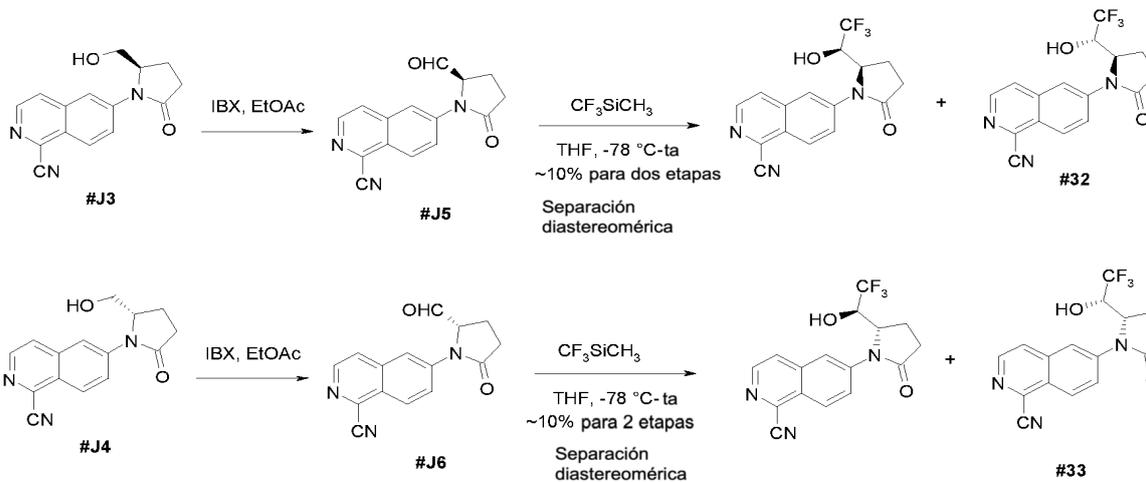
### Ejemplo 31

5 **6-((2R,5R)-2-[(1R)-1-hidroxiethyl]-5-metilpirrolidin-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo** (estereoquímica asignada arbitrariamente)

10 LCMS  $m/z = 336,3$  ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,35 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H), 1,79 - 1,88 (m, 1H), 1,93 - 1,98 (m, 2H), 2,34 - 2,37 (m, 1H), 3,96 - 4,01 (m, 1H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 4,22 - 4,27 (m, 1H), 6,64 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,03 (d,  $J = 2,1$  Hz, 1H), 7,55 (dd,  $J = 2,3, 9,3$  Hz, 1H), 7,83 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,97 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 6$  Hz, 1H). Pureza por HPLC quiral: 99,2%.



15



20 **Etapa 1.** Síntesis del éster (**#J1**). Se añadió lentamente cloruro de tionilo (5,6 ml, 77,0 mmol) a una solución de ácido (10,0 g, 77,0 mmol) en etanol (130 ml) a 0 °C. Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el etanol. El residuo crudo se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para obtener **#J1** (9 g, 75%) como un líquido amarillo.  $R_f$ : 0,3 EtOAc (activo con  $\text{KMnO}_4$ ). GCMS  $m/z = 157,1$  (M).

25 **Etapa 2.** Síntesis de lactama carbinol (**#J2**). Se añadió lentamente  $\text{NaBH}_4$  (1,2 g, 30,0 mmol) a una solución de **#J1** (8,0 g, 50,0 mmol) en etanol (60 ml) a 0 °C en porciones. Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla se inactivó con HCl concentrado y el sólido precipitado se filtró y purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice 100-200 con metanol al 8% en DCM como eluyente para obtener **#J2** puro (4,7 g, 80%) como un líquido espeso amarillo pálido.  $R_f$ : 0,1 (MeOH al 20% en DCM, activo con  $\text{KMnO}_4$ ).  
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,65-1,78 (m, 1H); 1,96 - 2,15 (m, 3H); 3,25 (m, 2H); 3,46 (m, 1H); 3,92 (br s, 1H); 7,58 (br s, 1H).

30 **Etapa 3.** Síntesis de productos carbinol (**#J3**, **#J4**). Se añadieron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (55,0 mg, 0,06 mmol), xantfos (110,0 mg, 0,19 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2,0 g, 6,4 mmol) a una mezcla de **#J2** (0,50 g, 2,1 mmol) y 6-bromoisoquinolin-1-

35

carbonitrilo (0,50 g, 4,3 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 2,5 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener un material crudo. Este se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice 100-200 y se eluyó con EtOAc al 70% en éter de petróleo para obtener **#J3** y **#J4** puros como una mezcla racémica. La reacción se repitió tres veces. Los productos crudos combinados se separaron mediante HPLC preparativa quiral para obtener **#J3** (350 mg) y **#J4** (350 mg) como sólidos de color marrón pálido. La configuración absoluta se asignó arbitrariamente como se muestra. R<sub>f</sub>: 0,2 (EtOAc).

LCMS *m/z* = 268,1 (M + H). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2,22 (m, 1 H), 2,39 (m, 1 H), 2,62 (m, 1 H), 2,84 (m, 1 H), 3,73 (m, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 4,60 (m, 1 H), 7,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 8,00 (dd, *J* = 1,6, 9,2 Hz, 1 H), 8,20 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 8,34 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 8,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H).

**Etapa 4.** Síntesis de aldehído (**#J5**). Se añadió IBX (587,0 mg, 2,1 mmol) a una solución agitada de **#J3** (280,0 mg, 1,0 mmol) en EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener **#J5** (300 mg en crudo) como un líquido amarillo pálido usado en la siguiente etapa sin purificación adicional. R<sub>f</sub>: 0,3 (EtOAc).

LCMS *m/z* = 266,1 (M + H).

**Etapa 5.** Síntesis del producto (**#32**). Se añadió gota a gota Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (224 mg, 1,58 mmol) a una suspensión agitada del compuesto **#J5** (300,0 mg, 1,1 mmol) y CsF (950,0 mg, 5,9 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C muy lentamente. Luego, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto crudo (mezcla diastereomérica). Este se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200). La elución con EtOAc al 15% en éter de petróleo proporciona el primer diastereómero central hidroxilo que eluye y EtOAc al 40% en éter de petróleo produjo el otro diastereoisómero, diana **#32** (45 mg, 12%). Diastereoisómero central hidroxilo (10 mg, 3%). R<sub>f</sub>: 0,7 (otro diastereoisómero) y 0,5 (**#32**) (EtOAc).

### Ejemplo 32

6-*[(5R)-2-oxo-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo* (estereoquímica asignada arbitrariamente)

LCMS *m/z* = 336,0 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 2,42 - 2,50 (m, 2H); 2,72 - 2,73 (m, 1 H); 4,28 - 4,30 (m, 1 H); 4,97 - 5,03 (m, 1 H); 6,68 (d, *J* = 6,9 Hz, 1 H); 8,11 - 8,28 (m, 4 H); 8,65 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H).

**Etapa 6.** Síntesis de aldehído (**#J6**). Se añadió IBX (730,0 mg, 2,6 mmol) a una solución agitada de **#J4** (350 mg, 1,3 mmol) en EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener **#J6** crudo (400 mg crudo) como un líquido amarillo pálido. El compuesto crudo se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa. R<sub>f</sub>: 0,3 (EtOAc).

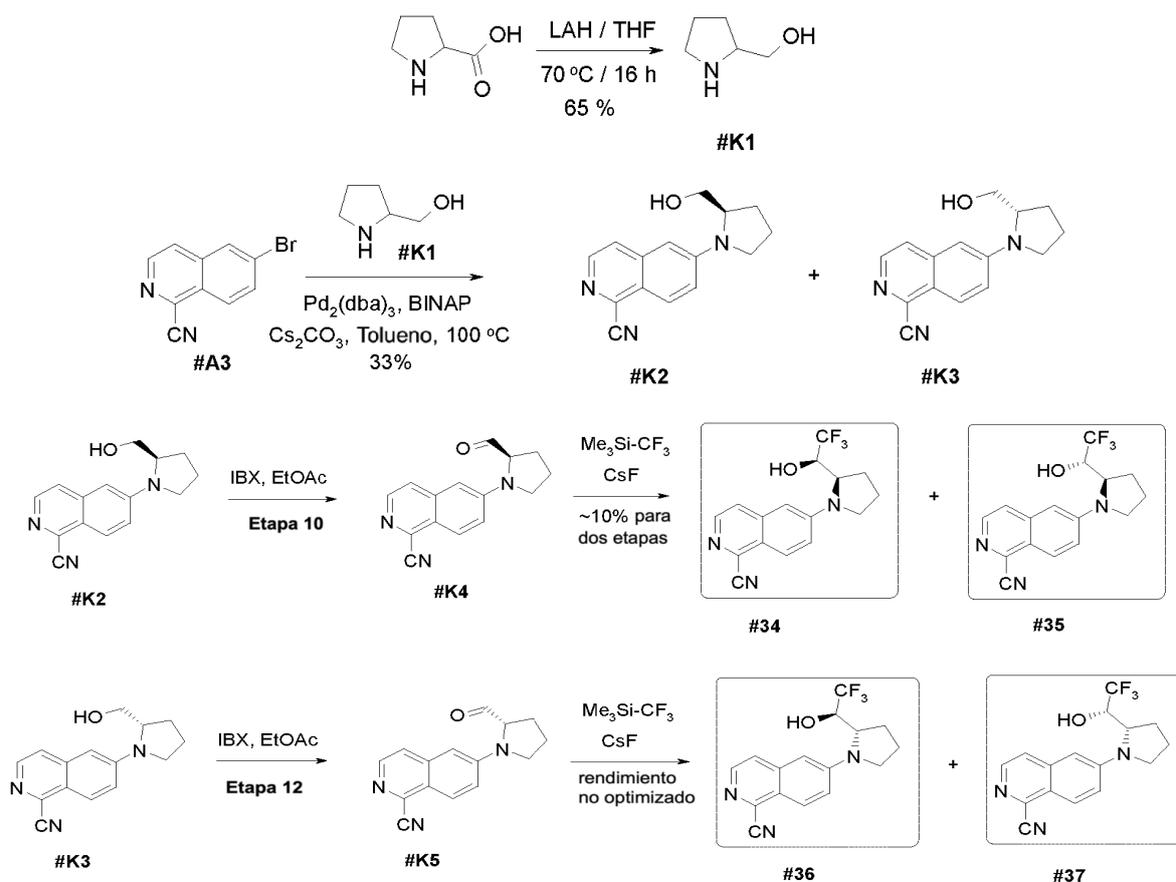
LCMS *m/z* = 266,1 (M + H).

**Etapa 7.** Síntesis del producto (**#33**). Se añadió gota a gota Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (297,0 mg, 2,1 mmol) a una suspensión agitada de **#J6** (400,0 mg, 1,5 mmol) y CsF (1,2 g, 7,9 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C muy lentamente. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener una mezcla diastereomérica cruda. Este se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200). La elución con EtOAc al 15% en éter de petróleo proporciona el primer diastereómero central hidroxilo que eluye y EtOAc al 40% en éter de petróleo produjo el otro diastereómero, diana **#33** (72 mg, 14%) y diastereómero central hidroxilo (17 mg, 3%). R<sub>f</sub>: 0,5 (otro diastereómero) y 0,7 (**#33**) (EtOAc).

### Ejemplo 33

6-*[(5S)-2-oxo-5-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo* (estereoquímica asignada arbitrariamente)

LCMS *m/z* = 336,0 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,98 - 2,17 (m, 1H); 2,39 - 2,46 (m, 2 H); 2,5 - 2,77 (m, 1 H); 4,23 - 4,30 (m, 1 H); 4,99 (t, *J* = 7,2 Hz, 1 H); 6,70 (d, *J* = 6,3 Hz, 1 H); 8,11 - 8,25 (m, 3 H); 8,29 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H); 8,65 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H).



5

10 **Etapa 1.** Preparación de amino alcohol (**#K1**). Se añadió lentamente y en porciones DL-prolina (6,0 g, 52,0 mmol) a una suspensión agitada de  $\text{LiAlH}_4$  (3,0 g, 78,0 mmol) en THF (80 ml) a 0 °C bajo una atmósfera de nitrógeno cuidadosamente durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y luego se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se inactivó lentamente con una solución de KOH al 20% a 0 °C (18 - 20 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con THF. El precipitado filtrado se calentó de nuevo a reflujo con THF durante 30 minutos y se filtró. Los filtrados combinados se concentraron para obtener **#K1** como un líquido amarillo pálido que se convierte lentamente en un líquido marrón oscuro (3,2 g, 65%).  $R_f$ : 0,1 (MeOH al 10% en DCM y 1 gota de AcOH, activo con ninhidrina).

15 **Etapa 2.** Síntesis de productos de acoplamiento (**#K2**, **#K3**). Se añadieron  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (350 mg, 0,06 mmol), BINAP (790,0 mg, 0,2 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (6,2 g, 3,0 mmol) a una mezcla de 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo **#A3** (1,5 g, 6,4 mmol) y **#K1** (1,3 g, 12,8 mmol) en tolueno (10 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y solución de salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para obtener un material crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) eluido con EtOAc al 40% en éter de petróleo para obtener material racémico (**#K2**, **#K3**, 1 g, 33%). Los isómeros se separaron mediante HPLC preparativa quiral para obtener **#K2** (500 mg) y **#K3** (450 mg).  $R_f$ : 0,2 (EtOAc).

20 **Etapa 3.** Síntesis de aldehído (**#K4**). Se añadió IBX (1,5 g, 5,5 mmol) a una solución agitada de **#K2** (0,7 g, 2,7 mmol) en EtOAc (15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas recogidas se lavaron con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para obtener **#K4** crudo (1 g crudo) como un líquido amarillo. El compuesto crudo se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.  $R_f$ : 0,7 (EtOAc).

25 **Etapa 4.** Síntesis de productos (**#34**, **#35**). Se añadió gota a gota  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (0,6 g, 4,7 mmol) a una suspensión agitada de **#K4** (1,0 g, 4,0 mmol) y CsF (3,0 g, 19,7 mmol) en THF a -78°C muy lentamente. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para obtener la mezcla diastereomérica cruda. Este se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) eluyendo con EtOAc al 15% en éter de petróleo para obtener el diastereoisómero **#34** y EtOAc al 30% en éter de petróleo para obtener el diastereoisómero **#35**. Rendimiento de **#34** (66 mg, 6 %) y **#35** (72 mg, 7%) como sólidos de color amarillo pálido  $R_f$ : 0,5 (**#34**) y 0,7 (**#35**) (EtOAc).

35

40

**Ejemplo 34**

5 6-((2R)-2-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

LCMS  $m/z = 322,0$  ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,90 - 2,10 (m, 2H); 2,18 - 2,43 (m, 2 H); 3,43 - 3,53 (m, 1 H); 3,57 - 3,65 (m, 1 H); 4,32 (t, 2 H); 6,50 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H); 6,89 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H); 7,41 (d,  $J = 6,8$  Hz, 1 H); 7,85 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H); 8,06 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H); 8,38 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 35**

15 6-((2R)-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

LCMS  $m/z = 322,0$  ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  1,96 - 2,15 (m, 1H); 3,30 (t,  $J = 12,4$  Hz, 1 H); 3,56 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H); 4,05 - 4,15 (m, 1 H); 4,33 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1 H); 6,53 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H); 6,95 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H); 7,51 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H); 7,80 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H); 7,96 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H); 8,35 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H).

20 Etapa 5. Síntesis de aldehído (**#K5**). Se añadió IBX (1,1 g, 3,8 mmol) a una solución agitada de **#K3** (0,5 g, 1,9 mmol) en EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas recogidas se lavaron con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para obtener **#K5** crudo (0,5 g crudo) como un líquido amarillo pálido. El compuesto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $R_f$ : 0,7 (EtOAc).

30 Etapa 6. Síntesis de compuestos finales (**#36**, **#37**). Se añadió gota a gota  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (0,34 g, 2,4 mmol) a una suspensión agitada de aldehído **#K5** (0,5 g, 1,4 mmol) y  $\text{CsF}$  (1,5 g, 10,0 mmol) en THF (15 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  muy lentamente. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para obtener una mezcla diastereomérica cruda. Este se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) eluida con EtOAc al 15% en éter de petróleo para obtener el diastereoisómero **#36** (22 mg, 4%) y EtOAc al 30% en éter de petróleo para obtener el diastereoisómero **#37** (33 mg, 6%) como sólidos de color marrón pálido.  $R_f$ : 0,5 (**#36**) y 0,7 (**#37**) (EtOAc).

**Ejemplo 36**

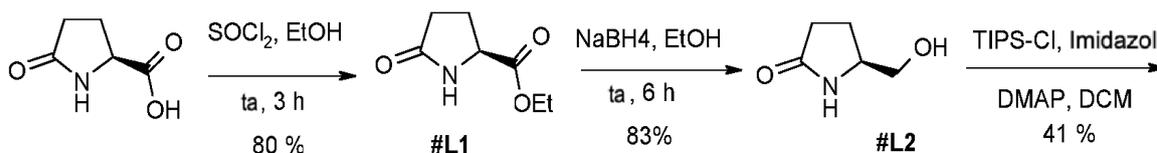
40 6-((2S)-2-((1S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

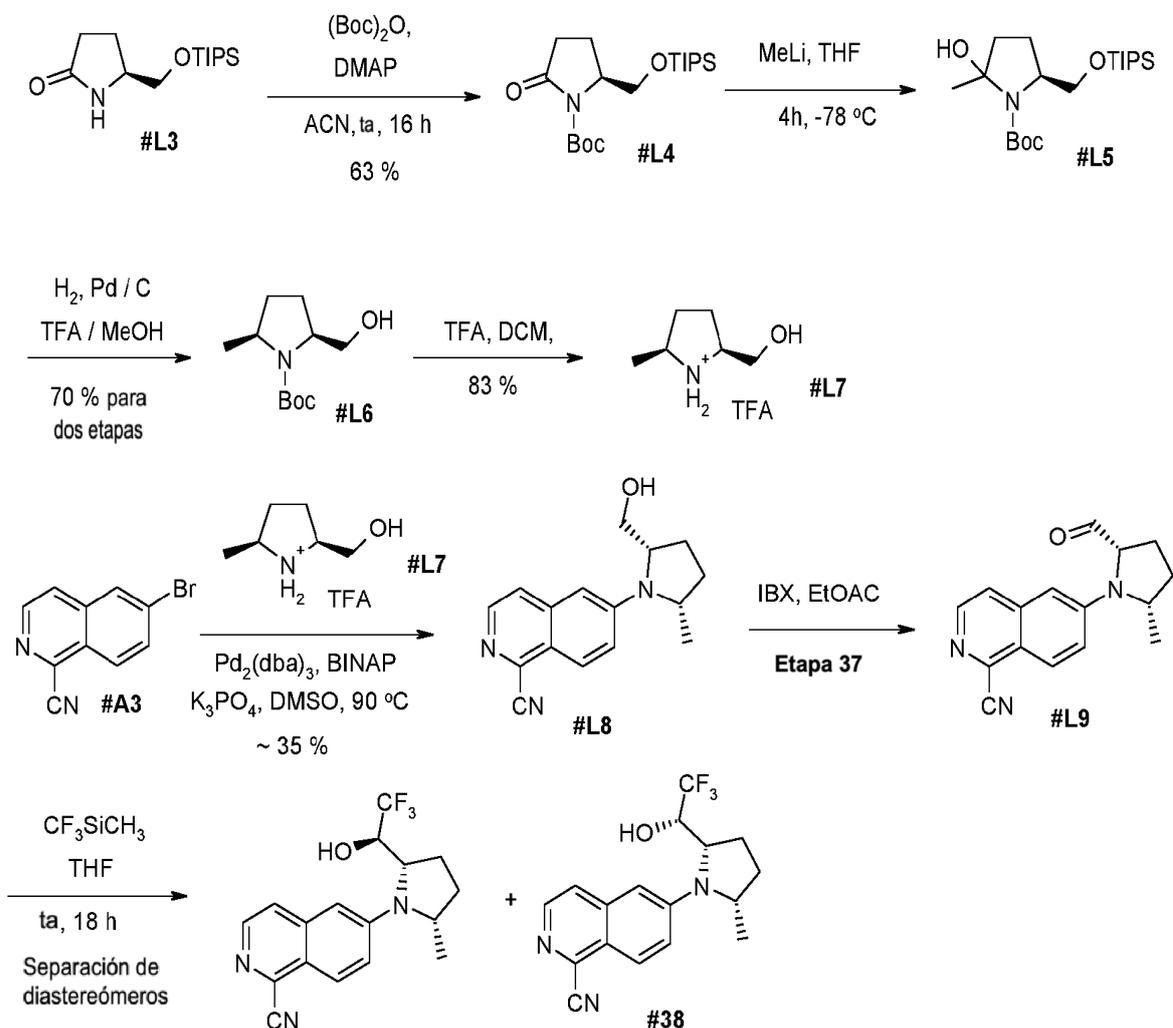
LCMS  $m/z = 322,0$  ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  2,05 (m, 4H); 3,29 - 3,30 (m, 1 H); 3,57 (m, 1 H); 4,07 - 4,09 (m, 1 H); 4,34 (s, 1 H); 6,53 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H); 7,52 (dd,  $J = 9,0$  Hz, 1 H); 7,80 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H); 7,96 (d,  $J = 9,6$  Hz, 1 H); 8,36 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1 H).

**Ejemplo 37**

45 6-((2S)-2-((1R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidin-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

50 LCMS  $m/z = 322,0$  ( $M + 1$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  1,95 - 2,04 (m, 2H), 2,18-2,32 (m, 2H); 3,36-3,40 (m, 1 H); 3,58 - 3,61 (m, 1 H); 4,29 - 4,38 (m, 2 H); 6,5 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1 H); 6,89 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1 H); 7,40 - 7,43 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H); 7,85 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1 H); 8,06 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H); 8,38 (d,  $J = 4,5$  Hz, 1 H).





5 **Etapa 1.** Síntesis de éster (**#L1**). Se añadió lentamente cloruro de tionilo (11,2 ml, 154 mmol) a una solución de ácido (20,0 g, 155,0 mmol) en etanol (200 ml) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para eliminar el etanol. El residuo crudo se diluyó con DCM, se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para obtener **#L1** (19 g, 80%) como un líquido amarillo. Rf: 0,3 en EtOAc al 100%  
10 (activo con  $\text{KMnO}_4$ ).

**Etapa 2.** Síntesis de alcohol (**#L2**). Se añadió lentamente  $\text{NaBH}_4$  (1,7 g, 45,0 mmol) a una solución de **#L1** (12,0 g, 76,0 mmol) en etanol (120 ml) a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  en porciones. Se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 6 h. Una vez completada la reacción, la mezcla se inactivó con HCl concentrado y el sólido precipitado se filtró. El compuesto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) y se eluyó con metanol al 8% en DCM para obtener **#L2** puro (7,3 g, 83%) como un líquido espeso amarillo pálido. Rf: 0,1 (MeOH al 20% en DCM, activo con  $\text{KMnO}_4$ ).  
15

**Etapa 3.** Síntesis de alcohol protegido con TIPS (**#L3**). Se añadieron imidazol (11,8 g, 173,0 mmol) y DMAP (3,1 g, 26,0 mmol) a una solución agitada de **#L2** (10,0 g, 87,0 mmol) en DCM a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  seguido de TIPS-Cl (27,8 ml, 130,0 mmol). Se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez consumido el material de partida, la mezcla se inactivó con agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró para obtener un producto crudo que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) eluida con EtOAc al 20% en éter de petróleo para obtener **#L3** puro (10,0 g, 31%) como líquido amarillo pálido. Rf: 0,3 (EtOAc al 50% en éter de petróleo, activo con  $\text{KMnO}_4$ ).  
20  
25

**Etapa 4.** Síntesis de alcohol protegido con N-Boc TIPS (**#L4**). Se añadió  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (4,5 ml, 20,5 mmol) a una solución agitada de **#L3** (5,0 g, 18,0 mmol) y DMAP (0,5 g, 4,0 mmol) en acetonitrilo (40 ml) a  $-30\text{ }^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y luego se continuó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 10% y éter de petróleo para producir **#H4** (4,5 g, 66%) como un color marrón claro. líquido. Rf: 0,6 (EtOAc al 30%/éter de petróleo, activo con  $\text{KMnO}_4$ ).  
30

**Etapa 5.** Síntesis de alcohol protegido con N-Boc TIPS metilado (**#L5**). Se añadió gota a gota MeLi (3 M en dietilamina, 2,6 ml, 8,1 mmol) a una solución de **#L4** (3,0 g, 8,1 mmol) en THF seco (20 ml) a -78 °C y se continuó agitando a la misma temperatura durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener **#L5** (3 g, 96%) como un líquido marrón claro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R<sub>f</sub>: 0,2 (EtOAc al 30% en éter de petróleo, activo con KMnO<sub>4</sub>).

**Etapa 6.** Síntesis de alcohol N-Boc (**#H6**). Una mezcla de **#L5** (3,5 g, 9,0 mmol) y Pd/C al 10% (1,2 g) en ácido trifluoroacético al 10% en metanol (80 ml) se agitó en un aparato Parr bajo una atmósfera de hidrógeno a 1,378 MPa a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup>, se lavó con EtOAc, se concentró a presión reducida para proporcionar un producto crudo. Este se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc al 15%/éter de petróleo para obtener **#L6** (2 g, 60%) como un líquido amarillo. R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc al 30%: éter de petróleo, activo con KMnO<sub>4</sub>).

**Etapa 7.** Síntesis de la sal de ácido trifluoroacético de aminoalcohol (**#L7**). Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (10,0 ml) a una solución de **#H6** (1,0 g, 4,6 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Los disolventes se evaporaron a presión reducida para obtener una mezcla de residuo que se destiló conjuntamente con metanol y se concentró a presión reducida para producir **#L7** (1 g, 94%) como un líquido amarillo pálido. R<sub>f</sub>: 0,2 (metanol al 20% en DCM, activo con KMnO<sub>4</sub>).

**Etapa 8.** Síntesis del producto (**#L8**). Se añadieron Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (235,0 mg, 0,25 mmol), BINAP (480,0 mg, 0,77 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,9 g, 9,0 mmol) a una mezcla de 6-bromoisoquinolin-1-carbonitrilo (600,0 mg, 2,57 mmol) y **#L7** (1 g, 4,1 mmol) en DMSO (5 ml) en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para obtener el compuesto crudo. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando gel de sílice (malla 100-200) eluido con EtOAc al 40% en éter de petróleo para obtener **#L8** puro (400 mg, 58%) como un sólido amarillo pálido. R<sub>f</sub>: 0,4 (EtOAc al 50% en éter de petróleo). LCMS *m/z* = 268,2 (M + 1).

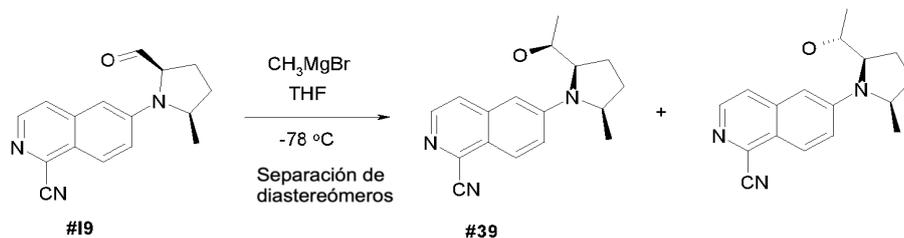
**Etapa 9.** Síntesis de aldehído (**#L9**). Se añadió IBX (800,0 mg, 2,9 mmol) a una solución agitada **#L8** (400 mg, 1,45 mmol) en EtOAc (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite<sup>MR</sup> y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener **#L9** (400 mg, crudo) como un sólido amarillo pálido. El compuesto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. R<sub>f</sub>: 0,5 (EtOAc al 50% en éter de petróleo).

**Etapa 10.** Síntesis del producto (**#38**). Se añadió gota a gota Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> (300,0 mg, 2,1 mmol) a una suspensión agitada de **#L9** (400 mg, 1,5 mmol) y CsF (1,2 g, 8 mmol) en THF (10 ml) a -78 °C muy lentamente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para obtener una mezcla diastereomérica cruda. La purificación mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230 - 400) y la elución con EtOAc al 10% en éter de petróleo proporcionó el diastereómero central hidroxilo (75 mg, 15%) como un sólido marrón pálido. La elución adicional con EtOAc al 20% en éter de petróleo produjo el diastereómero central hidroxilo **#38** (60 mg, 12%) en forma de sólidos blanquecinos. R<sub>f</sub>: 0,6 (diastereómero central hidroxilo) y 0,7 (**#38**) (EtOAc al 50% en éter de petróleo).

### Ejemplo 38

6- $\{(2S, 5S)\}$ -2-metil-5- $\{(1S)\}$ -2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil]pirrolidin-1-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

LCMS *m/z* = 336,2 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,36 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,79 - 1,93 (m, 3 H); 2,27 (s, 1 H); 3,97 - 4,03 (m, 2 H); 4,29 - 4,26 (m, 1 H); 6,64 (d, *J* = 6,3 Hz; 1 H); 7,04 (d, *J* = 2,1 Hz; 1 H); 7,56 (q, *J* = 9,0 Hz, 9,9 Hz, 1 H); 7,84 (d, *J* = 5,4 Hz; 1 H); 7,98 (d, *J* = 9 Hz; 1 H); 8,36 (d, *J* = 5,4 Hz; 1 H).



Etapa 1. Síntesis del producto final (#39). Etapa 1. Síntesis del producto (#17). [125536-36-1,4]. Se añadió bromuro de metilmagnesio (1,2 ml, 1,2 mmol) al #19 (0,30 g, 1,1 mmol) en THF seco (8 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó a -30 °C y se agitó durante 4 h. Después del consumo del material de partida, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Este material crudo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (malla 230 - 400). La elución con EtOAc al 20% en éter de petróleo produjo (#39) (37 mg, 11%) en forma de un sólido de color marrón pálido. La elución adicional con EtOAc al 30% en éter de petróleo produjo el diastereómero central hidroxilo (18 mg, 5%) en forma de un sólido de color marrón pálido. R<sub>f</sub>: 0,4 (#39) y 0,2 (diastereómero central hidroxilo) (EtOAc al 60% en éter de petróleo).

### Ejemplo 39

6-((2R,5R)-2-((1S)-1-hidroxietil)-5-metilpirrolidin-1-il)isoquinolin-1-carbonitrilo (estereoquímica asignada arbitrariamente)

LCMS *m/z* = 282,1 (M + 1). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 1,14 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H); 1,30 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H); 1,17 - 1,83 (m, 2 H); 2,01 - 2,07 (m, 1 H); 2,07 - 2,27 (m, 1 H); 3,82 - 3,85 (m, 1 H); 3,97 - 4,04 (m, 2 H); 4,73 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H); 6,9 (d, *J* = 2,1 Hz, 1 H); 7,43 (m, 1 H); 7,82 (d, *J* = 5,4 Hz, 1 H); 7,96 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H); 8,30 (d, *J* = 5,7 Hz, 1 H).

Los siguientes ejemplos se preparan usando 2-bromo-5-cianonaftaleno en lugar de 1-ciano-6-bromoisoquinolina:

### Ejemplo 40

6-((2R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutan-2-ilamino)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 41

6-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)azetidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 42

6-((S)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)azetidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 43

6-(metil ((2R,3R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutan-2-il)amino)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 44

6-(metil ((2R,3S)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxibutan-2-il)amino)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 45

6-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil) piperidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 46

6-((R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil) piperidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 47

6-((2R,5R)-2-metil-5-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 48

6-((2R,5R)-2-((R)-1-hidroxietil)-5-metilpirrolidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 49

6-((R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 50

6-((S)-2-oxo-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 51

6-((R)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 52

6-((R)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 53

6-((S)-2-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 54

6-((S)-2-((R)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidín-1-il)-1-naftonitrilo

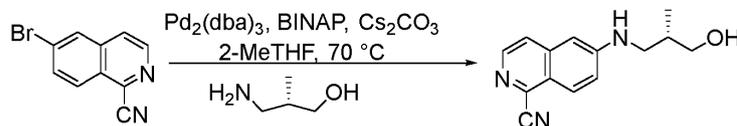
### Ejemplo 55

6-((2S,5S)-2-metil-5-((S)-2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)pirrolidín-1-il)-1-naftonitrilo

### Ejemplo 56

6-((2R,5R)-2-((S)-1-hidroxietil)-5-metilpirrolidín-1-il)-1-naftonitrilo

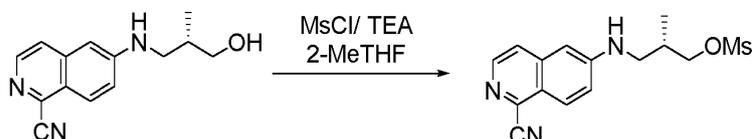
### Ejemplo 57



## Procedimiento:

En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 2 L equipado con agitador mecánico, condensador de reflujo y termopar con manta calefactora se colocó 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) (10 ml/g; 8,15 moles; 817 ml; 702 g) seguido de 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico (BINAP) (0,04 equiv. (molar); 14,0 mmol; 8,74 g) y bis(dibencilidenacetona)paladio (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>) (0,04 equiv. (molar); 14,0 mmol; 8,07 g). La mezcla se desgasificó mediante vacío y volviendo a llenar con nitrógeno tres veces, luego se calentó a 75 °C durante 15 minutos y se enfrió a temperatura ambiente. En un matraz separado, (S)-3-amino-2-metilpropan-1-ol (1,60 equiv.; 561 mmol; 50,0 g, preparado utilizando procedimientos de la bibliografía, por ejemplo, como se divulga en el documento EP-A-0.089.139 publicado el 21 de septiembre de 1983) se disolvió en 2-metiltetrahidrofurano (5 ml/g; 4,08 moles; 409 ml; 351 g) y se desgasificó mediante vacío y volviendo a llenar con nitrógeno tres veces. En el recipiente que contenía el catalizador se añadió 6-(bromoisquinolin-1-carbonitrilo) (1,00 equiv.; 351 mmol; 81,75 g) y carbonato de cesio (1,6 equiv. (molar); 561 mmol; 185 g) en porciones individuales seguido de la solución del aminoalcohol a través del embudo de adición. La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo mediante vacío y volviendo a llenar con nitrógeno tres veces. La reacción se calentó a 70 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de un lecho de Celite. El contenido del matraz se enjuagó con tres porciones de 100 ml de 2-metiltetrahidrofurano. El filtrado se transfirió a un matraz de fondo redondo de 2 litros equipado con un termopar y un agitador mecánico bajo atmósfera de nitrógeno. Se cargó gel de sílice (Silicilato SiliaMet® Tiol) (0,4 g/g RL puro; 544 mmol; 32,7 g) y el matraz se agitó a 40 °C durante la noche. A la mañana siguiente, la reacción se enfrió a <30 °C y se filtró de nuevo a través de Celite. La almohadilla se lavó con 100 ml de 2-metiltetrahidrofurano (o hasta que no persistió el color amarillo en el filtrado). El filtrado se colocó en un matraz de fondo redondo de 3 litros equipado con una barra de agitación magnética, cabezal de destilación (con condensador y matraz receptor) y termopar. La mezcla se calentó a 60 °C y se colocó al vacío (~ 450-500 mbar) para destilar 1,3 litros totales de 2-metiltetrahidrofurano. Se agregaron 500 ml de tolueno para precipitar el producto deseado. Se retiró la manta calefactora y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y luego los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío en un embudo de vidrio sinterizado. La torta se secó durante la noche en el embudo al vacío. A la mañana siguiente, los sólidos se transfirieron a una botella ámbar y se pesaron (71,9 g; 298 mmol). El producto se utilizó en la siguiente etapa sin más purificación.

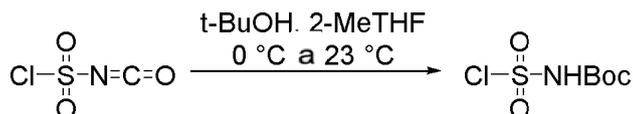
## Ejemplo 58



## Procedimiento:

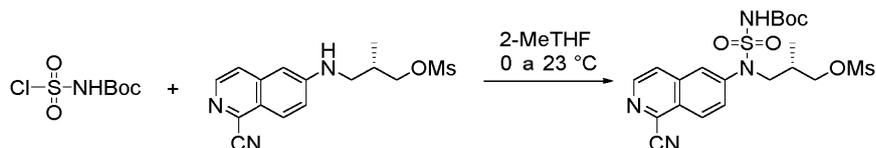
En un reactor de 1 litro equipado con una sonda de temperatura y con agitación superior se añadió el producto del Ejemplo 1 (20,0 g; 1,00 equiv.; 82,9 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) (30 ml/g RL puro; 5,98 moles; 600 ml; 515 g). La mezcla de reacción se calentó suavemente a 40 °C para lograr una solubilidad parcial. La reacción se enfrió a 0 °C. Una vez que la reacción alcanzó los 0 °C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (MsCl) (1,4 equiv. (molar); 116 mmol; 8,98 ml; 13,3 g) en una sola porción seguido inmediatamente de trietilamina (TEA) (1,4 equiv. (molar); 116 mmol; 16,2 ml; 11,7 g) gota a gota mediante una jeringa durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 30 min a 0 °C y luego se calentó a 23 °C durante 60 minutos. El producto (26,47 g; 1,00 equiv.; 82,88 mmol; 26,47 g; rendimiento asumido del 100%) se usó luego sin purificación para la reacción de sulfonilación.

## Ejemplo 59



## Procedimiento:

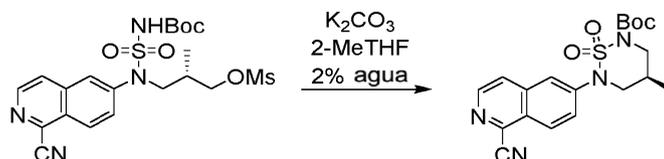
A una solución de alcohol t-butilico (t-BuOH) (1 equiv. (molar); 116 mmol; 11,0 ml; 8,60 g) en 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) (1 M; 1,16 moles; 116 ml; 99,6 g) a 0 °C se le añadió gota a gota isocianato de clorosulfonilo (116 mmol; 1,00 equiv.; 10,1 ml; 16,4 g). La solución homogénea se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego se usó directamente en la reacción de sulfonilación.

**Ejemplo 60**

5 Procedimiento de reacción de sulfonilación:

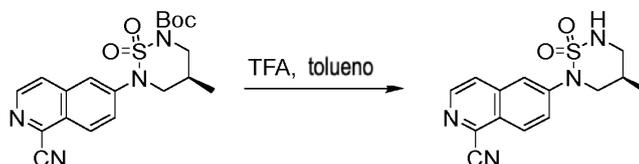
Se añadió una solución preparada previamente del producto del Ejemplo 3 (1,4 equiv. (molar); 116 mmol; 116 g) en 2-metiltetrahidrofurano a una suspensión del producto del Ejemplo 2 (1,00 equiv.; 82,89 mmol; 26,5 g) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis de HPLC reveló que la reacción se había completado. La reacción se detuvo con una solución de carbonato de sodio al 10% (2 equiv. (molar); 165 mmol; 101 ml; 117 g) y agua (para disolver las sales) (5 l/kg; 7,35 moles; 132 ml; 132 g). La capa orgánica superior se retiró y se y se pasó a través de un tapón de carbón (Darco G60) (0,5 g/g) en un filtro. Se observó una mejora significativa en el color (naranja oscuro a amarillo). La solución se concentró a 10 volúmenes totales y se usó en la siguiente etapa sin purificación.

15

**Ejemplo 61**

20 Procedimiento:

Se colocó una solución del producto del Ejemplo 4 (1,00 equivalentes; 82,9 mmol; 41,3 g) en 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF) (10 ml/g; 4,12 moles; 413 ml; 355 g) en un reactor de 1 litro equipado con un agitador superior y una sonda de temperatura. A continuación, se añadieron carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ) (malla 325) (6 equiv (molar); 497 mmol; 69,4 g) y agua (0,0 l/100 g RL a granel; 459 mmol; 8,26 ml; 8,26 g) y la mezcla se calentó a 40 °C (temperatura de la camisa) y se agitó durante la noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (4 l/kg de RL puro; 9,17 moles; 165 ml; 165 g). La reacción bifásica se agitó durante 1 hora a 23 °C. La capa acuosa se extrajo y se eliminó. La capa orgánica se pasó a través de un tapón de carbón (Darco G60) (0,5 g/g de RL puro; 20,7 g) en un filtro desechable. La solución de 2-metiltetrahidrofurano se cambió a una solución de 10 volúmenes de tolueno mediante una destilación constante de extracción y reemplazo hasta no más del 1% de 2-metiltetrahidrofurano. La solución de tolueno del producto de reacción (1,00 equiv.; 82,9 mmol; 33,4 g; rendimiento asumido del 100%) se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Ejemplo 62**

Procedimiento:

40 A un reactor de 1 litro bajo atmósfera de nitrógeno y equipado con agitación superior y una sonda de temperatura se le añadió el producto del Ejemplo 5 (1,00 equiv.; 78,7 mmol; 33,4 g) como una solución en tolueno (10 ml/g de RL puro; 3,00 moles; 317 ml; 276 g). A continuación, se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (10 equiv (molar); 787 mmol; 59,5 ml; 89,8 g) a la reacción durante un período de 1 hora manteniendo la temperatura interna por debajo de 30 °C. La mezcla de color rojo oscuro se agitó durante 1 hora. Se detuvo la reacción a 23 °C mediante la adición de carbonato de sodio (5 equiv (molar); 394 mmol; 240 ml; 278 g). La reacción se detuvo lentamente, durante un período de 1 hora, para formar la sal de TFA del producto. Una vez que se completó la carga, la mezcla se enfrió a 0 °C, se mantuvo durante 1 hora y se filtró. A la mañana siguiente, se pesó el producto sólido (6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo en su forma de base libre) (0,89 equiv.; 70,0 mmol; 21,2 g; 89,0% de rendimiento) y se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

50

**Ejemplo 63**

Se preparó la base libre cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (Forma (1)) como sigue.

5 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 1 litro se añadió la base libre 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (1,00 equiv.; 70,0 mmol; 21,2 g), una barra de agitación magnética y acetona (40 ml/g; 11,5 moles; 847 ml; 669 g). La mezcla se calentó a reflujo (aproximadamente 57 °C) y se agitó durante 1 hora. La mezcla se concentró mediante destilación atmosférica (manto calefactor ajustado a 65 °C) y se recogieron 40 ml de acetona en un cilindro graduado. A continuación, se cargó agua (25 ml/g; 29,4 moles; 530 ml; 530 g) durante un período de una hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min antes de enfriarse a 0 °C a razón de 1 °C/min durante 1 hora. Los sólidos se recogieron mediante filtración en un embudo desechable. Se secó al vacío 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo cristalino (Forma (1), 0,88 equiv.; 61,9 mmol; 18,7 g; 88,3% de rendimiento) durante la noche a 40 °C. La pureza típica después de la cristalización es del 98%.

**Ejemplo 64**

20 El patrón de difracción de rayos X en polvo de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo cristalino se recogió usando un Difractómetro Bruker AXS D8 ADVANCE equipado con una fuente de radiación de Cu y luego procesado como se indica arriba. Los resultados se muestran en la Figura 1 y se resumen en la Tabla 1 a continuación.

25 Tabla 1 - Lista de picos de PXRD para base libre cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (Forma (1))

Grados del ángulo 2-Theta ( $\pm 0,2^\circ$ 2-theta)	Intensidad %*
7,8	54
10,9	69
15,2	22
15,6	17
16,8	30
17,1	92
17,3	100
18,5	82
20,1	65
21,8	23
22,8	40
23,0	76
23,4	26
24,3	44
27,7	17
28,1	24
29,0	23
29,6	15
30,0	10
31,4	13
39,5	10

\*Las intensidades relativas pueden variar dependiendo de la orientación de la muestra, el tamaño del cristal y/o la morfología.

**Ejemplo 65**

30 Se recogieron los espectros Raman de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo cristalino (Forma (1)) utilizando un accesorio NXR FT-Raman Nicolet acoplado al banco de FT-IR, equipado con un láser de Nd: YVO<sub>4</sub> de 1064 nm y un detector de germanio enfriado con nitrógeno líquido de acuerdo con los detalles experimentales y los detalles de procesamiento de datos establecidos anteriormente. Los resultados se muestran en la Figura 2 y se resumen en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2 - Lista de picos del espectro Raman para la base libre cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (Forma (1))

5

Posición (cm <sup>-1</sup> )	Intensidad (W = débil, M = media, S = fuerte)
207	M
667	W
708	S
795	M
1496	W
1555	M
1575	W
1624	W
2230	S
3067	M
3077	W
3095	W
3116	W
3265	W

#### Ejemplo 66

Los espectros de RMN de estado sólido (RMNes) de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo cristalino (Forma (1)) se recogieron a 25 °C utilizando una sonda CPMAS Varian de 4 mm colocada en un espectrómetro de RMN Varian VNMR de 400 MHz (frecuencia 1H) de acuerdo con los detalles experimentales y los detalles de procesamiento de datos establecidos anteriormente. Los resultados se muestran en la Figura 3 y se resumen en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3 - Lista de picos de RMN de estado sólido (RMNes) para la base libre cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo (Forma (1))

Desplazamientos químicos de <sup>13</sup> C [ppm]
15,3
32,3
49,6
59,1
116,4
118,0
124,7
124,9
126,5
128,1
128,6 134,4
136,6
143,2
144,4

#### Ejemplo 67 - Comprimido de liberación inmediata

Comprimido de liberación inmediata que comprende 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo cristalino (Forma (1)) se puede preparar como se muestra. Los comprimidos se pueden preparar utilizando tres concentraciones diferentes de ingrediente activo (A).

20

Ingrediente	Comprimido 1 (dosis 1 mg de A)		Comprimido 2 (dosis 5 mg de A)		Comprimido 3 (dosis 25 mg de A)	
	mg/comprimido	%p/p	mg/comprimido	%p/p	mg/comprimido	%p/p
Activo (SARM) <sup>1</sup>	1	1%	5	5%	25	5%
Celulosa microcristalina, NF <sup>2</sup>	63,3	63%	60,7	61%	303,5	61%
Lactosa monohidratada, NF <sup>3</sup>	31,7	32%	30,3	30%	151,5	30%
Glicolato de almidón sódico, NF <sup>4</sup>	3	3%	3	3%	15	3%
Estearato de magnesio, NF <sup>5</sup>	1	1%	1	1%	5	1%
Total	100	100%	100	100%	500	100%
<sup>1</sup> Se asume 100% de pureza y sin forma salina. Cuando se requiere un ajuste de potencia, se pueden ajustar las cantidades de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada.						
<sup>2</sup> Avicel PH102, FMC Corporation						
<sup>3</sup> Fast Flo, Foremost Farms						
<sup>4</sup> Explotab, Penwest Pharmaceuticals						
<sup>5</sup> Derivado de vegetales; Malinkrodt						

La formulación del comprimido se puede preparar usando compresión directa o procesos de granulación en húmedo o en seca. Alternativamente, la formulación puede usarse para llenar cápsulas de cubierta dura u otras formas de dosificación.

En este caso, se puede usar compresión directa para fabricar el comprimido y se puede usar un proceso de mezcla-molienda-mezcla estándar para preparar la mezcla. Por ejemplo, primero, todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se agregarían a un contenedor. Luego, el material se mezclaría hasta que esté bien mezclado. Luego, el material pasaría a través de un molino. Luego, el material se mezclaría nuevamente hasta que esté bien mezclado. A continuación, se añadiría el estearato de magnesio a la mezcla y se volvería a mezclar. Finalmente, la mezcla resultante se comprimirá en un comprimido.

**Ejemplo 68 - Formulación de comprimido de liberación inmediata**

Formulación de comprimido de liberación inmediata que comprende 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo cristalino (Forma (1)) se puede preparar como se muestra. Los comprimidos se pueden preparar utilizando tres concentraciones diferentes de ingrediente activo (A).

Ingrediente	Comprimido 1 (dosis 1 mg de A)		Comprimido 2 (dosis 5 mg de A)		Comprimido 3 (dosis 25 mg de A)	
	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p
Activo (SARM) <sup>1</sup>	1	1%	5	5%	25	5%
Celulosa microcristalina, NF <sup>2</sup>	47,5	48%	45,5	46%	227,5	46%
Lactosa monohidratada, NF <sup>3</sup>	47,5	48%	45,5	46%	227,5	46%
Glicolato de almidón sódico, NF <sup>4</sup>	3	3%	3	3%	15	3%
Estearato de magnesio, NF <sup>5</sup>	1	1%	1	1%	5	1%
Total	100	100%	100	100%	500	100%
<sup>1</sup> Se asume 100% de pureza y sin forma salina. Cuando se requiere un ajuste de potencia, se pueden ajustar las cantidades de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada.						
<sup>2</sup> Avicel PH102, FMC Corporation						
<sup>3</sup> Fast Flo, Foremost Farms						
<sup>4</sup> Explotab, Penwest Pharmaceuticals						
<sup>5</sup> Derivado de vegetales; Malinkrodt						

Los comprimidos que contienen los ingredientes mostrados se pueden preparar mediante el procedimiento de compresión directa descrito en el Ejemplo 67. Alternativamente, la formulación puede usarse para llenar cápsulas de cubierta dura o comprimirse usando un proceso de granulación en húmedo o en seco.

**Ejemplo 69 - Formulación del comprimido de liberación inmediata**

Formulación del comprimido de liberación inmediata que comprende 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo cristalino Forma (1) se pueden preparar como se muestra. Los comprimidos se pueden preparar utilizando tres concentraciones diferentes de ingrediente activo (A).

Ingrediente	Comprimido 1 (dosis 1 mg de A)		Comprimido 2 (dosis 5 mg de A)		Comprimido 3 (dosis 25 mg de A)	
	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p
Activo (SARM <sup>1</sup> )	1	1%	5	5%	25	5%
Celulosa microcristalina, NF <sup>2</sup>	63,3	63%	60,7	61%	303,5	61%
Fosfato de calcio, dibásico anhidro <sup>3</sup>	31,7	32%	30,3	30%	151,5	30%
Glicolato de almidón sódico, NF <sup>4</sup>	3	3%	3	3%	15	3%
Estearato de magnesio, NF <sup>5</sup>	1	1%	1	1%	5	1%
Total	100	100%	100	100%	500	100%
<sup>1</sup> Se asume 100% de pureza y sin forma salina. Cuando se requiere un ajuste de potencia, se pueden ajustar las cantidades de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada.						
<sup>2</sup> Avicel PH102, FMC Corporation						
<sup>3</sup> A-tab, Rhodia Incorporated						
<sup>4</sup> Explotab, Penwest Pharmaceuticals						
<sup>5</sup> Derivado de vegetales; Malinkrodt						

Los comprimidos que contienen los ingredientes mostrados se pueden preparar mediante el procedimiento de compresión directa descrito en el Ejemplo 67. Alternativamente, la formulación puede usarse para llenar cápsulas de cubierta dura o comprimirse usando un proceso de granulación en húmedo o en seco.

5

#### **Ejemplo 70 - Formulación de comprimidos de liberación inmediata**

Una formulación de tableta de liberación inmediata que comprende 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo cristalino Forma (1) puede ser preparado como se muestra. Los comprimidos se pueden preparar utilizando tres concentraciones diferentes de ingrediente activo (A).

10

Ingrediente	Comprimido 1 (dosis 1 mg de A)		Comprimido 2 (dosis 5 mg de A)		Comprimido 3 (dosis 25 mg de A)	
	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p	mg/comprimido	% p/p
Activo (SARM <sup>1</sup> )	1	1%	5	5%	25	5%
Celulosa microcristalina, NF <sup>2</sup>	47,5	48%	45,5	46%	227,5	46%
Fosfato de calcio, dibásico anhidro <sup>3</sup>	47,5	48%	45,5	46%	227,5	46%
Glicolato de almidón sódico, NF <sup>4</sup>	3	3%	3	3%	15	3%
Estearato de magnesio, NF <sup>5</sup>	1	1%	1	1%	5	1%
Total	100	100%	100	100%	500	100%
<sup>1</sup> Se asume 100% de pureza y sin forma salina. Cuando se requiere un ajuste de potencia, se pueden ajustar las cantidades de celulosa microcristalina y lactosa monohidratada.						
<sup>2</sup> Avicel PH102, FMC Corporation						
<sup>3</sup> A-tab, Rhodia Incorporated						
<sup>4</sup> Explotab, Penwest Pharmaceuticals						
<sup>5</sup> Derivado de vegetales; Malinkrodt						

15

Los comprimidos que contienen los ingredientes mostrados pueden prepararse mediante el procedimiento de compresión directa descrito en el Ejemplo 67. Alternativamente, la formulación puede usarse para llenar cápsulas de cubierta dura o comprimirse usando un proceso de granulación en húmedo o en seco.

20

Los datos de caracterización divulgados en este documento confirman la naturaleza cristalina del material de la base libre de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) y, como tal, que es una forma útil para el desarrollo farmacéutico. Por ejemplo, los materiales cristalinos generalmente se consideran una forma ventajosa para la fabricación de fármacos porque, por ejemplo, se purifican más fácilmente, se pueden preparar con mayores rendimientos, tienen mejores características de filtración y secado y mejores características de flujo y manipulación. La forma cristalina de 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo Forma (1) también demuestra propiedades fisicoquímicas que la hacen útil para la fabricación de productos farmacéuticos tales como su estabilidad térmica y naturaleza no higroscópica demostrada por el alto punto de fusión mediante DSC y el perfil de DSC.

25

#### **Sumario del ensayo transcripcional mediado por receptores de andrógenos**

Se expandieron células CV-1 (American Tissue Culture Collection catálogo #CCL-70) en medio de crecimiento y se transfectaron transitoriamente en matraces T225 cm<sup>2</sup> con un ADNc del receptor de andrógenos (AR) humano de longitud completa en el vector de expresión pcDNA3 y un ADNc de luciferasa del elemento de respuesta a

30

andrógenos (ARE) humana en el vector pGL3 (ambos de Invitrogen). Se incubaron ADN (µg) y lipofectamina (µl) en una proporción de 1: 3 con las células en un volumen total de 55 ml de medio basal durante 4 horas. Las células se recolectaron mediante tripsinización y se volvieron a congelar (Cryomed a -150 °C) a una concentración de 4,3 millones de células/ml.

El día del ensayo, las células congeladas se descongelaron y se resuspendieron en medio de resuspensión y se sembraron en placas a razón de 40.000 células/pocillo (en un volumen de 100 µl) en placas blancas de 96 pocillos y se incubaron durante al menos 4 horas a 37 °C, 5% de CO<sub>2</sub>. Después de la incubación, las células se trataron con los compuestos que se iban a cribar. Los patrones 10 mM de los compuestos se diluyeron en serie 1:10 en DMSO al 100% seguido de una dilución adicional 1:100 en el medio del ensayo. Estas series de diluciones se añadieron a las placas de células dando como resultado una dilución 1:10 adicional y un % final de DMSO del 0,1%. Los pocillos de control del vehículo también contenían esta dilución de DMSO y los pocillos de control positivo contenían dihidrotestosterona (DHT) como agonista de AR a una concentración final de 0,3 nM en DMSO al 0,1%. Las células se incubaron durante 16 a 18 horas a 37 °C y 5% de CO<sub>2</sub>. Luego se retiró el medio de cultivo y las células se lisaron en 20 µl de reactivo de lisis celular durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron 50 µl de reactivo de luciferasa a cada pocillo y se midió la luminiscencia, durante 5 segundos. La EC<sub>50</sub> para cada compuesto se calculó usando las fórmulas que se muestran a continuación.

Fórmulas

Se calculó la EC<sub>50</sub> (la mitad de la concentración efectiva máxima) a partir de gráficos de series de concentraciones que generaron curvas sigmoideas. Se utilizó el software Xlfit para graficar el mejor ajuste del % de efecto frente a la concentración y para calcular la EC<sub>50</sub>. Usando este protocolo, se generaron los resultados expuestos en las Tablas siguientes para los compuestos 1-39 del título. Los valores de EC<sub>50</sub> obtenidos sugieren que los compuestos de Fórmula 1, Fórmula 2 y Fórmula 3 como se definen en el presente documento tienen actividad en la modulación de receptores androgénicos, una característica clave en muchas enfermedades afectadas por SARM.

Los reactivos y materiales usados en el ensayo transcripcional mediado por receptores de andrógenos incluyen los siguientes:

Medio de crecimiento: DMEM/glucosa alta - FBS al 10%: 500 ml de rojo fenol DMEM/glucosa alta (Gibco, Grand Island NY, cat. # 10569-010), suero fetal bovino (FBS) al 10% no inactivado por calor (Atlanta Biologicals, Norcross) GA, cat. # S-12450), aminoácidos no esenciales al 1% (Gibco, cat. # 11140-050), penicilina-estreptomomicina al 1% (Gibco, cat. # 15140-122)

Medio basal: DMEM sin rojo fenol/glucosa alta (Gibco, cat. # 31053-028) + piruvato de sodio al 1% (Gibco, cat. # 11360-070), aminoácidos no esenciales al 1% (Gibco, cat. # 11140-050), GlutaMAX-1 al 1% (Gibco, cat. # 35050-061)

Medio de resuspensión: medio basal + penicilina-estreptomomicina al 1% de (Gibco, cat. # 15140-122)

Medios de ensayo: medios basales + FBS despojado de carbón vegetal al 5% (HyClone, Logan Utah, cat. # SH30068) + penicilina-estreptomomicina al 1% (Gibco, cat. # 15140-122)

Reactivo de lisis celular - Promega, cat. # PAE1531

Reactivo de luciferasa - Promega, cat. # PAE1483

**Tabla 1. Valores de EC<sub>50</sub> para los compuestos 1-22 del ensayo transcripcional mediado por el receptor de andrógenos**

Compuesto #	EC <sub>50</sub> , nM
1	15
2	18
3	79
4	22
5	5
6	10
7	22
8	271
9	4
10	0,4
11	687
12	217
13	0,7
14	22
15	195
16	262
17	16
18	20

(continuación)

19	177
20	8
21	8
22	569

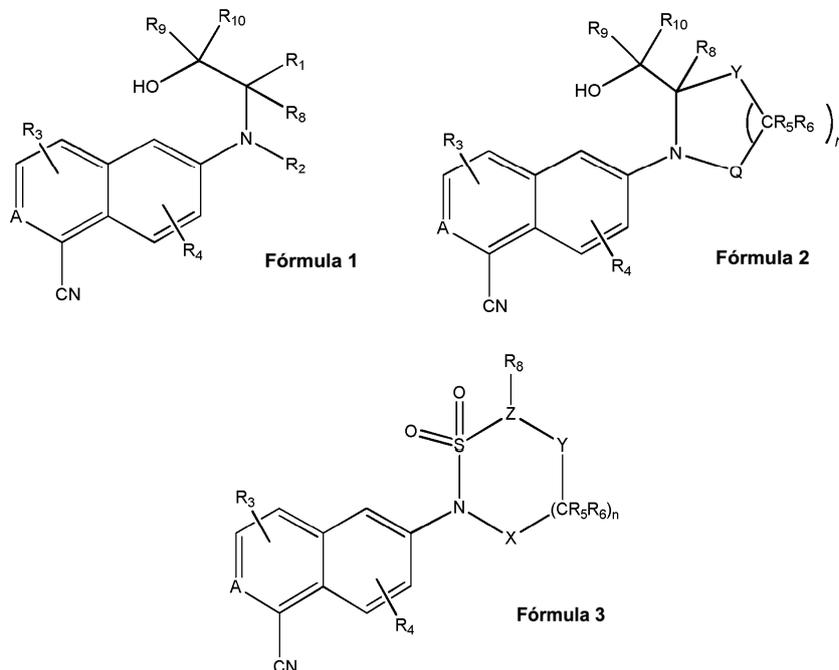
**Tabla 2. Valores de EC<sub>50</sub> para los compuestos 23-39 del ensayo transcripcional mediado por el receptor de andrógenos**

5

Compuesto #	EC <sub>50</sub> , nM
23	5,1
24	9,6
24	383,2
26	0,1
27	12,9
28	61,5
29	0,02
30	0,1
31	473,9
32	84,3
33	231,3
34	0,1
35	7,4
36	120,2
37	9,1
38	187,0
39	37,3

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3,



5

10 en las que A es N o  $-\text{CR}_0-$ , en la que  $\text{R}_0$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; o alquilheteroarilo; X e Y son  
 15 independientemente  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CHR}_a-$  o  $-\text{CR}_a\text{R}_b-$ , en las que  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; o,  $\text{R}_a$  y  $\text{R}_b$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_j-$ ,  $-(\text{CHR}_c)_j-$ , o  $-(\text{CR}_c\text{R}_d)_j-$ , en las que  $\text{R}_c$  y  $\text{R}_d$  son independientemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena  
 20 lineal o ramificada alquilo, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo de cadena lineal o ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; en las que j es 2; 3, 4 o 5; Z es  $-\text{CR}_e-$ , o  $-\text{N}-$ , en la que  $\text{R}_e$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o  
 25 ramificada;  $\text{R}_1$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, alcoxilcarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, alquilaminocarbonilamino  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, alquiloxicarbonilamino de cadena lineal o ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , alquilcarbonilamino de cadena lineal o  
 30 ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o alquilaminocarbonilo de cadena lineal o ramificada  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ;  $\text{R}_2$  es independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada;  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  son independientemente hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalcoxi  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o  
 35 ramificada, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo, alcoxilcarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, alquilaminocarbonilamino  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada o alquilaminocarbonilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada;  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o,  $\text{R}_5$  y  $\text{R}_6$   
 40 juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_k-$ ,  $-(\text{CHR}_7)_k-$ , o  $-(\text{CR}_{7a}\text{R}_{7b})_k-$ , en las que  $\text{R}_7$ ,  $\text{R}_{7a}$  y  $\text{R}_{7b}$  son independientemente alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en las que k es 2; 3, 4 o 5;  $\text{R}_8$  es hidrógeno, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo, arilo, arilo sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor, perfluoroarilo, alquilarilo, heteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; o alquilheteroarilo; o,  $\text{R}_1$  y  $\text{R}_8$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_m-$ ,  $-(\text{CHR}_f)_m-$ , o  $-(\text{CR}_f\text{R}_g)_m-$ , en las que  $\text{R}_f$  y  $\text{R}_g$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en los que m es 2; 3, 4 o 5;  $\text{R}_9$  y  $\text{R}_{10}$  son independientemente hidrógeno o alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, perfluoroalquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada, ciano, hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, heteroarilo o,  $\text{R}_9$  y  $\text{R}_{10}$  juntos forman una cadena que comprende  $-(\text{CH}_2)_p-$ ,  $-(\text{CHR}_h)_p-$ , o  $-(\text{CR}_h\text{R}_i)_p-$ , en las que  $\text{R}_h$  y  $\text{R}_i$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en las que p es 2; 3, 4 o 5; Q es  $-\text{CO}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_q-$ ,  $-(\text{CHR}_s)_q-$ , o  $-(\text{CR}_s\text{R}_t)_q-$ , en las que  $\text{R}_s$  y  $\text{R}_t$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  de cadena lineal o ramificada; en las que q es 0, 1, 2 o 3; y, en las que n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; para su uso en el tratamiento y/o prevención de un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona del grupo que consiste en hiperplasia prostática benigna; cáncer; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermato-génica; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad

urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; trastorno de origen ambiental; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética.

- 5 2. El compuesto de Fórmula 1 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente alquilo  $C_1$ - $C_6$  de cadena lineal o ramificada; y  $R_3$  y  $R_4$  son ambos hidrógeno.
3. El compuesto de Fórmula 1 para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en la que  $R_1$  y  $R_2$  son independientemente metilo, etilo o propilo.
- 10 4. El compuesto de Fórmula 2 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Q es  $-(CH_2)_q-$ ,  $-(CHR_s)_q-$ , o  $-(CR_sR_t)_q-$ ,  $R_s$  y  $R_t$  son independientemente alquilo  $C_1$ - $C_6$  de cadena lineal o ramificada; y q es 1 o 2.
- 15 5. El compuesto de Fórmula 2 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que Q es  $-CO-$ .
6. El compuesto de Fórmula 3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que X e Y son independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CHR_a-$  o  $-CR_aR_b-$ ,  $R_a$  y  $R_b$  son independientemente alquilo, arilo, alquilarilo, heteroarilo o alquilheteroarilo  $C_1$ - $C_6$  de cadena lineal o ramificada.
- 20 7. El compuesto de Fórmula 3 para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en la que  $R_a$  y  $R_b$  son independientemente metilo, etilo.
8. El compuesto 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso de acuerdo con la reivindicación 1.
- 25 9. 6-[(4R)-4-metil-1,1-dióxido-1,2,6-tiadiazinan-2-il]isoquinolin-1-carbonitrilo cristalino para su uso de acuerdo con la reivindicación 1.
10. Una combinación de un compuesto de Fórmula 1, Fórmula 2 o Fórmula 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el segundo ingrediente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en estrógenos y derivados de estrógenos, bisfosfonatos, SERM, calcitonina, inhibidores de catepsina K, antagonistas del receptor de integrina alfa.v.beta3, inhibidores de ATPasa vacuolar, antagonistas de VEGF, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, agentes osteoanabólicos, inhibidores de la proteína quinasa, activadores del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR gamma), el polipéptido osteoprotegerina, antagonistas de los receptores de calcio, secretagogos de la hormona de crecimiento, hormona liberadora de la hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina, proteína morfogenética ósea (BMP), inhibidores del antagonismo de BMP, factores de crecimiento de fibroblastos, vitamina D y sus derivados, vitamina K y sus derivados, isoflavonas de soja, sales de calcio, sales de fluoruro, agentes antimuscarínicos y agentes alfa 2 delta, para su uso en el tratamiento de un trastorno o afección en un sujeto, en el que el trastorno o afección se selecciona de hiperplasia prostática benigna; cáncer; aterosclerosis y sus enfermedades asociadas; dismenorrea; esterilidad dispermatoagénica; enfermedad del tracto respiratorio; enfermedad otorrinolaringológica; terapia de privación de andrógenos; lesiones del sistema nervioso central; una infección; enfermedad del sistema digestivo; enfermedad urológica o genital masculina; trastorno dermatológico; trastorno endocrino; trastorno linfático; enfermedad congénita/hereditaria o neonatal; enfermedad del tejido conectivo; trastorno de origen ambiental; un trastorno mental; un trastorno cognitivo; enfermedad hepática; enfermedad renal y nefropatía diabética.
- 30
- 35
- 40
- 45

FIG. 1

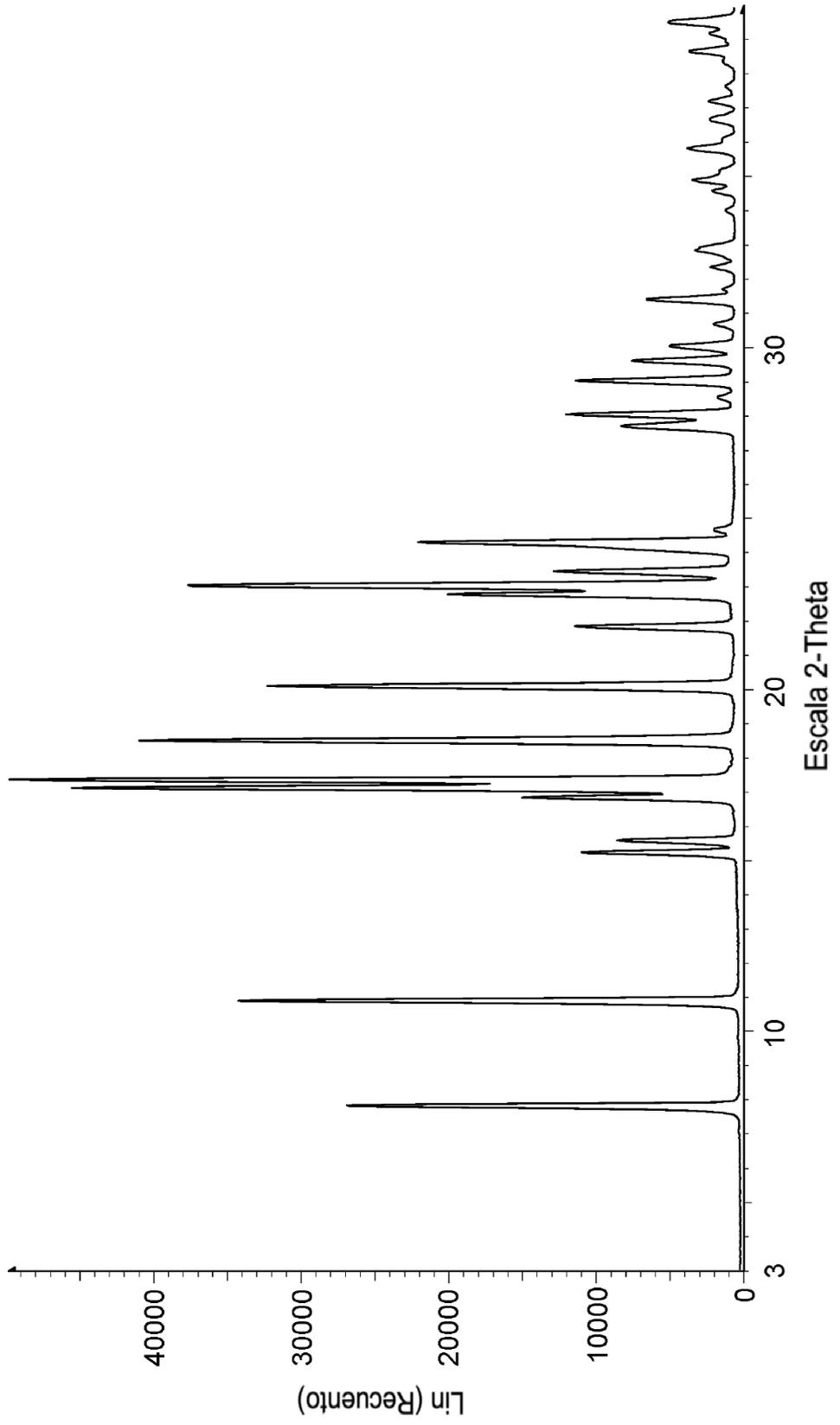


FIG. 2

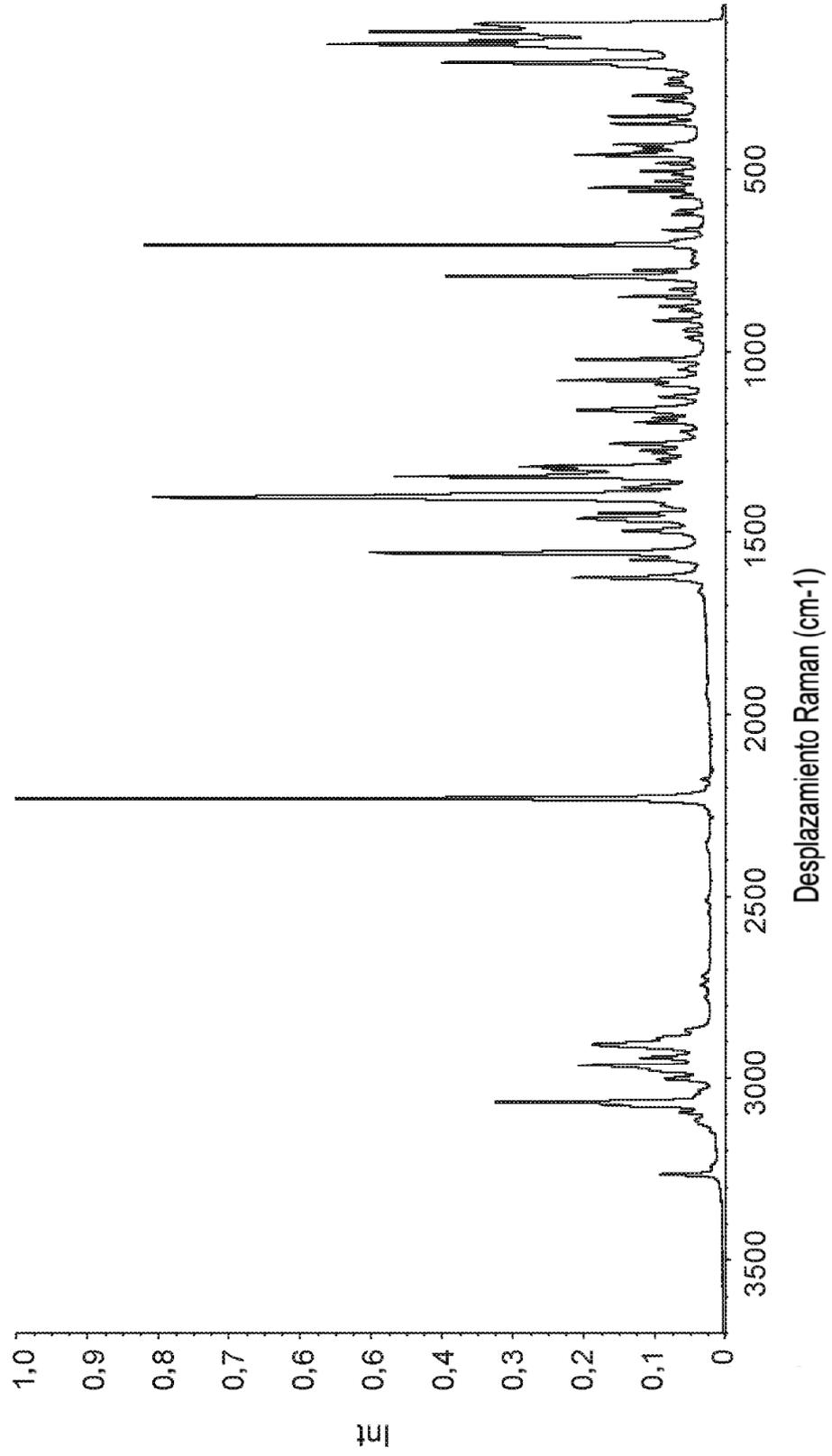
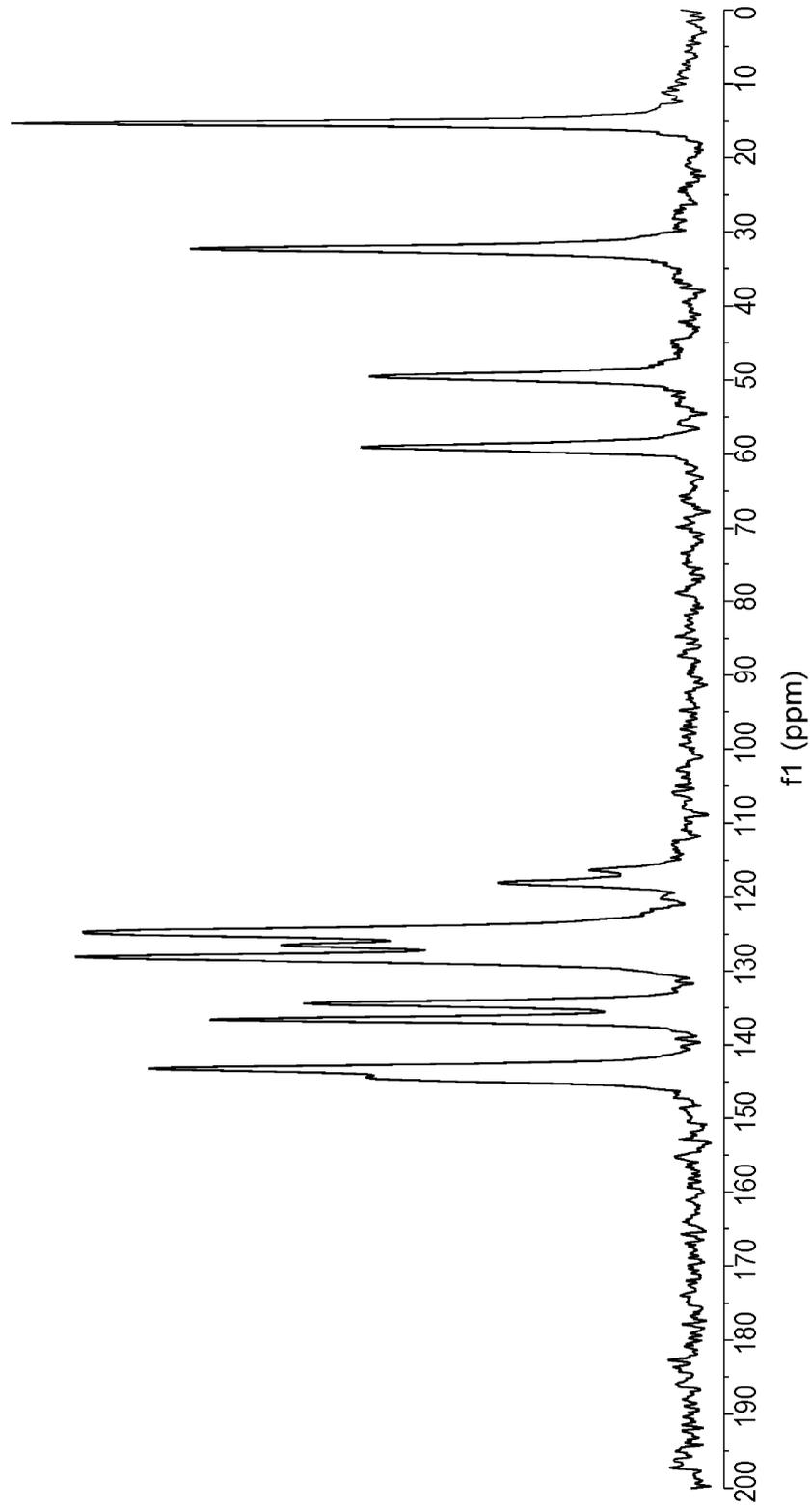


FIG. 3



**FIG. 4**

